FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

329
n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Université

PAR

Fereydoune FAGHIHI-CHIRAZI

né le 23 avril 1938 à TEHERAN (Iran)

— —

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

— —

L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE

Les notions actuellements admises

Les essais thérapeutiques

— —

Président : M. DOMART, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Université

PAR

Fereydoune FAGHIHI-CHIRAZI

né le 23 avril 1938 à TEHERAN (Iran)

— —

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

— —

L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE

Les notions actuellements admises

Les essais thérapeutiques

— —

Président : M. DOMART, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544324_0035

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucre et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (H.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A qui je dois tout.

A ma Soeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Maître Monsieur le Professeur DOMART.

Professeur de Sémiologie Médicale.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur Bernard WOIMANT.

Médecin des Hôpitaux de Compiègne.

Pour ses conseils précieux, mes remerciements sincères.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux.

HISTORIQUE ET GENERALITES

Pour la première fois TROUSSEAU écr t en 1864 ses constatations au sujet d'un jeune diabétique de 28 ans ; en effet la coloration bronzée de visage et la couleur presque noirâtre du pénis de ce malade étaient assez frappante, à l'autopsie les capsules surrénales n'avaient aucune altération, le foie avait presque doublé de volume, gris jaunâtre et d'une dureté considérable il y avait une cirrhose évidente mais une cirrhose hypertrophique.

En 1882 HANOT et CHAUFFARD décrivent "la cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré". Pour eux hyperglycémie, insuffisance circulatoire et endartérite diabétique provoquaient des troubles de fonction chromatogénétique et hyper-sécrétion pigmentaire suivie d'une diffusion des pigments dans l'organisme.

Le terme diabète bronzé est employé par Pierre MARIE dans son article paru en 1895 dans la Semaine Médicale de Paris. Aujourd'hui un siècle après la description du premier cas par TROUSSEAU et bien que de très nombreuses études cliniques, expérimentales, histologiques et pathologiques, aient été faites au sujet de l'hémochromatose, le mécanisme exact de cette maladie n'est pas tout-à-fait clair.

Actuellement on distingue deux formes d'hémochromatose : l'hémochromatose idiopathique ayant un caractère héréditaire et les hémochromatoses secondaires.

Nous savons depuis très longtemps qu'une grande quantité de fer est présente dans les tissus et en particulier dans le foie, c'est en 1937 que HEILMEYER et PLATNER ont décrit une augmentation de fer sérique dans l'hémochromatose.

Les caractéristiques biologiques de l'hémochromatose sont, outre l'augmentation du fer sérique, un coefficient de saturation de la sidérophiline ou transferrine très élevé, entre 0,7 et 1,0. Si l'augmentation du fer sérique n'est pas toujours constante, la saturation de la transferrine en fer est, par contre, un élément essentiel de la maladie.

L'hypersidérémie provoquée montre aussi une couche assez haute en plateau, la biopsie hépatique est un élément important pour le diagnostic, la biopsie cutanée n'est pas aussi fidèle.

En général, l'hépatosidérose est très importante, le fer est réparti dans le cytoplasme de l'hépatocyte sous forme de petits granulés, plus tard, on retrouve une augmentation du fer dans les cellules de Kupffer.

Dans l'hémochromatose idiopathique le fer est réparti pratiquement dans tous les tissus et la teneur en fer des tissus est souvent 8 à 10 fois plus élevée que la normale.

L'hypersidérose tissulaire et l'hypersidérémie sont donc les caractéristiques les plus importantes de la maladie.

Quelle est l'origine de cette augmentation du fer dans l'organisme ? En 1889, Von RECKLINGHAUSEN pensait que le fer des tissus était produit par la dégradation augmentée de l'hémoglobine. En 1937 EPPINGER pensait plutôt à une rétention tissulaire du fer par inhibition de l'excrétion du métal. Mais à peu près à la même époque les travaux d'HEILMEYER et VANNOTTI montrèrent que l'excrétion du fer était négligeable chez l'homme.

Depuis que nous connaissons mieux le métabolisme du fer grâce à l'application du fer radioactif en clinique et chez l'animal d'expérience, on sait que ce métabolisme est surtout règlé par le mécanisme de la résorption intestinale du fer alimentaire et non par l'élimination qui est minime.

D'après l'hypothèse de GRANICK, l'apoferritine, protéine spécifique qui se trouve dans la muqueuse intestinale, fixerait le fer alimentaire en formant la ferritine, complexe fer-protéine ; à partir de ce complexe, le fer entrerait dans le plasma, au fur et à mesure des besoins de l'organisme, ou se fixerait sur une protéine plasmatique spécifique pour son transport, la transferrine ou sidérophilline. Enfin, cette dernière cèderait ensuite le fer aux tissus qui en ont besoin.

En ce qui concerne l'hémochromatose idiopathique, de nombreux auteurs ont étudié le métabolisme du fer à l'aide du fer radioactif. ALPER et collaborateurs en 1951, PETERSON en 1953, DREYFUS et SCHAPIRA, en 1957 - 1960, ont constaté que la résorption du fer dans l'hémochromatose idiopathique est augmenté de 3 à 5 fois.

Le renouvellement du fer dans l'hémochromatose est augmenté, la période de disparition du fer injecté est allongée et l'incorporation globulaire ainsi que sa fixation dans la moëlle osseuse sont faibles tandis que le fer s'accumule dans le foie.

Enfin, dans l'hémochromatose ROSSELIN et collaborateurs ont constaté non seulement que le fer circule en étant lié à la transferrine, mais que, cette dernière étant saturée, on retrouve du fer transporté par d'autres fractions plasmatiques et surtout par l'albumine.

On peut donc admettre que, dans l'hémochromatose, il y a une résorption exagérée du fer alimentaire qui se déposerait ensuite dans les tissus.

Quelle est la cause de cette résorption augmentée du fer ?

Il n'y a pas encore explication satisfaisante à ce sujet, on pense qu'il s'agit d'une altération enzymatique, comme tel est le cas en général dans les maladies d'origine génétique. Cette altération frapperait les cellules de la muqueuse duodénale dont l'apoferritine ne serait plus capable de bloquer la résorption intestinale du fer.

Récemment on a démontré que le fer peut être résorbé sous forme de chelatis avec différentes substances (acides organiques, acides aminés, sucre et autres).

D'autre part, à côté de cette augmentation de la résorption du fer il existe une tendance à la saturation de la transferrine (normalement un tiers de la transferrine est saturé par le fer). Cette saturation est-elle due à l'augmentation du fer résorbé ? ou bien à un trouble du pouvoir de fixation du fer à la transferrine ou à la diminution de la transferrine dans le plasma du malade atteint d'hémochromatose ?

La teneur du plasma en transferrine peut présenter certaines variations, on connaît différents types de transferrine par l'électrophorèse ou examen immunologique.

Dans l'anémie due à une carence en fer on constate, outre l'hyposidérémie, une augmentation de la capacité de liaison du fer à la transferrine. Par contre, dans les états toxi-infectieux dans les lésions hépatiques et dans le syndrome néphrotique, on peut observer une nette diminution de la capacité de liaison du fer à la transferrine.

On peut conclure qu'aussi bien dans l'hémochromatose que dans la lésion subaiguë ou chronique du foie s'accompagnant d'hypersidérémie et de saturation de la transferrine le taux de la transferrine circulante peut être fortement abaissé, ce qui explique le passage du fer du plasma dans les tissus.

Signalons à ce sujet un cas d'atransferrinémie décrit en 1961 par HEILEMEYER chez un enfant avec une anémie grave, une sidérémie très basse et une forte sidérose tissulaire surtout au niveau du foie.

Cependant, si la capacité de fixation du fer est diminuée, ce qui produit la sidérose tissulaire, on ne peut pas comprendre pourquoi la ferritine de la muqueuse duodénale devrait céder son fer au plasma qui contient un taux diminué de protéines spécifiques du transport, il faudrait donc admettre que la régulation de la résorption intestinale basée sur l'équilibre fonctionnel des deux protéines, apoferritine et la transferrine, selon la théorie de GRANICK serait troublée dans l'hémochromatose.

Un autre problème intéressant c'est l'apparition familiale de la maladie selon les observations de FINCH, SHELDON, de JOHNSON et FEREY, on arrive à la conclusion que l'hémochromatose idiopathique est une maladie héréditaire par transmission suivant le mode dominant.

Le caractère familial de l'hémochromatose idiopathique se rencontre rarement en clinique mais on peut mettre en évidence l'existence d'une hépatosidérose et d'une hypersidérémie, par examen systématique, chez les membres apparemment en bonne santé des familles hémochromatosiques (BOTHWELL et BRICK).

A côté de l'hémochromatose idiopathique ayant un caractère génétique il existe d'autres hémochromatoses, secondaires à certains mécanismes bien déterminés, dans ces cas il est préférable plutôt de parler d'une hémosidérose ou bien d'une sidérose tissulaire secondaire à des mécanismes bien déterminés.

Parmi ces hémochromatoses secondaires la plus importante est l'hémochromatose post-transfusionnelle, d'autre part on peut observer des hémochromatoses dans les érythropathies telles que la thalassémie, drépanocytose, les anémies hémolytiques congénitales surtout anémie sidéro-acristique.

Une troisième forme d'hémochromatose secondaire se rencontre au cours des lésions hépatiques telles que la cirrhose alcoolique ou l'hépatite virale ; une autre sorte de l'hémochromatose secondaire peut être observée par la suite des carences alimentaires surtout les carences protidiques.

En présence de ces cas on peut se demander si la lésion hépatique et l'hypoprotinémie pourraient provoquer une résorption exagérée du fer et déclencher ainsi une hémochromatose secondaire. La dysprotinémie de la lésion hépatique pourrait altérer soit le mécanisme de liaison fer-protéine, soit la structure de la transferrine.

A propos de traitement de cette maladie, on a essayé de réduire la teneur en fer circulant par des saignées répétées ou bien d'arracher le fer au plasma et aux tissus par des agents chélateurs qui éliminent le métal sous forme hydro soluble par l'urine, les premiers produits utilisés ont été B.A.L., l'E.D.T.A. et le D.T.P.A. et dernièrement la Desferrine ou Desferroxamine B.

L'acide trihydroxamique peut former des complexes hydrosolubles avec le fer trivalant et ainsi d'arracher le fer de la transferrine et des autres composés fer-protéine des tissus.

A ce sujet il est intéressant de noter que la mobilisation du fer par les agents chélateurs n'est pas la même dans l'hémochromatose et dans la cirrhose hépatique.

La sidérémie provoquée par les agents chélateurs dans l'hémochromatose est immédiate et importante, tandis que dans la cirrhose éthylique elle est modérée et retardée (GIRARD et VANNOTTI).

Par contre dans les hémochromatoses secondaires post-transfusionnelles et au cours des érythropathies où les saignées répétées sont impossibles, l'utilisation des agents chélateurs rend le plus grand service en provoquant l'élimination urinaire du fer.

oOo

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

*
* *

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

Depuis les travaux de SHELDON, l'hémochromatose idiopathique est considérée comme une affection congénitale, en effet une affection métabolique congénitale a toute chance d'être familiale et de nombreux travaux se sont efforcés de mettre en valeur ce caractère familial et de définir le mode de transmission génétique de la maladie.

Sur le plan clinique il existe des familles où plusieurs cousins germains ont présenté le tableau complet de l'hémochromatose mais ces familles sont peu nombreuses et la plupart des cas restent sporadiques. Aussi pour tenter une étude statistique, faut-il faire appel à des examens biologiques, dosage de sidérémie, coëfficient de saturation de la transferrine et essentiellement la ponction biopsie du foie.

Le nombre des formes familiales est relativement restreint on connaît les observations de HARVINER et collaborateurs, LESIEUR et surtout BOULIN et BOMBERGER, dont la famille étudiée, avec ses 4 malades dans une fratrie de 8 sujets et les anomalies observées chez plusieurs descendants.

De ces observations ressort une constatation : le tableau clinique de la maladie est beaucoup plus souvent observé chez les frères du malade que chez les ascendants ou descendants.

L'exploration systématique a été conduite par la plupart des auteurs sur un nombre très restreint de familles. JOHNSON et FREY notamment ont examiné 36 membres de 3 générations d'une famille, DEMISON, MORGAN, BOTHWELL ont tous pu mettre en évidence des anomalies, le plus souvent dans la fratrie, parfois chez un fils.

Les travaux entrepris par DREYFUS et SCHAPIRER, DEBRE, LAMY et collaborateurs, portant sur 161 descendants directs dont 81 filles et 80 garçons, basés sur le dosage de fer sérique et de la capacité de saturation en fer du sérum, ont montré des anomalies chez la moitié des fils âgés de plus de 15 ans, ces constatations ont amené à la conclusion d'une transmission dominante, sinon de la maladie, du moins de la tare portant sur le métabolisme du fer.

D'autre part WILLIAMS et collaborateurs trouvent dans la famille des malades environ 75 % d'anomalies ; ils en concluent à une transmission du type intermédiaire.

Les malades seraient homozygotes et les hétérozygotes présenteraient seulement une anomalie du métabolisme de fer. Si on accepte ce concept, tous les descendants, au moins mâles, de malades homozygotes, devraient montrer les stigmates de l'hétérozygotie, alors qu'on ne trouve pas tout-à-fait la même notion dans la série de DREYFUS et SCHOPIRA.

En tenant compte que la moitié des fils, dans la série de WILLIAMS et collaborateurs, possèdaient du fer visible à la biopsie, bien qu'ayant un fer sérique normal, il n'est actuellement pas possible de décider en faveur soit de l'hérédité dominante, soit de l'hérédité intermédiaire, toutefois, il faut noter que dans tous les cas l'anomalie du métabolisme du fer serait dominante.

MECANISMES PATHOGENIQUES. -

L'importance du rôle du fer dans la génèse des troubles cliniques et biologiques au cours de l'homochromatose est connue depuis longtemps ; en 1889 Von RECKLINGHAUSEN pensait que la sidérose tissulaire était provoquée par la dégradation importante de l'hémoglobine, en 1957 EPPINGER pensait plutôt à une rétention par inhibition de l'excrétion du métal, mais ces hypothèses sont rapidement abandonnées, les expériences plus récentes montrent que c'est plutôt l'absorption, transport et mise en réserve du fer qui sont perturbés.

Les travaux de WITZIEBEN et CHAPPEY ont montré que de nombreux enzymes sont sensibles à l'excès du fer, notamment la glucose-6-phosphatose des microsomes, ils pensent que l'excès de métal pourrait réduire le nombre des groupes sulphydriles disponibles dans les protéines, perturbant ainsi le fonctionnement biochimique des cellules.

Au cours de l'hémochromatose il y a une accumulation importante de fer dans l'organisme puisque, au lieu de 4 à 5 g., il peut en contenir plusieurs dizaines. Cette accumulation est-elle due à une modification du mécanisme d'absorption, de transport ou de mise en réserve, ceux de l'utilisation paraissant intacts ? On n'a pas encore une réponse satisfaisante à ces questions malgré de nombreux travaux effectués à ce sujet, la lenteur de formation de ces dépôts constituant une difficulté importante.

L'absorption du fer est certainement augmentée d'une façon considérable puisque l'élimination du métal est minime et c'est la limitation spontanée de l'absorption qui empêche la surcharge de l'organisme en fer, mais le mécanisme reste obscur.

La thèse la plus valable est celle du bloc de la muqueuse de GRANICK, mais récemment on a montré que la prise du fer n'empêcherait pas l'absorption ultérieure du fer radioactif.

La question de la régulation de l'absorption digestive par le degré de saturation de la sidérophilline n'est pas encore résolue chez le sujet normal, de toute façon il semble qu'au cours de l'hémochromatose une saturation totale ou presque totale n'empêche pas, dans la plupart des cas, une absorption excessive.

Les caractères qualitatifs de la sidérophilline ne semblent pas être changés au cours de l'hémochromatose, parce que ni l'affinité pour le fer et la coloration du complexe, ni le comportement électrophorétique ou immunologique, ni la nature chimique de la protéine ne paraissent subir de modification .

L'utilisation de fer est normale (absence d'anémie), la sidérophilline abandonne d'autant plus facilement son fer qu'elle en est plus saturée.

L'élimination n'est pas en cause, car normalement elle est toujours minime ; chez certains malades, même, l'élimination du fer paraît être supérieure à la normale.

C'est le processus de mise en réserve qui est le plus touché, on a décrit deux pigments, l'un de nature probablement lipidique, l'hémofuchine (ou ferritine), l'autre l'hémosidémie. Sur la nature de cette dernière et sur ses relations avec la ferritine on a bien discuté.

La ferritine est bien définie : c'est une protéine résultant de l'union du fer (jusqu'à 30 %) l'apoferritine de poids moléculaire 460.000 et constituée par 20 à 25 subunités identiques.

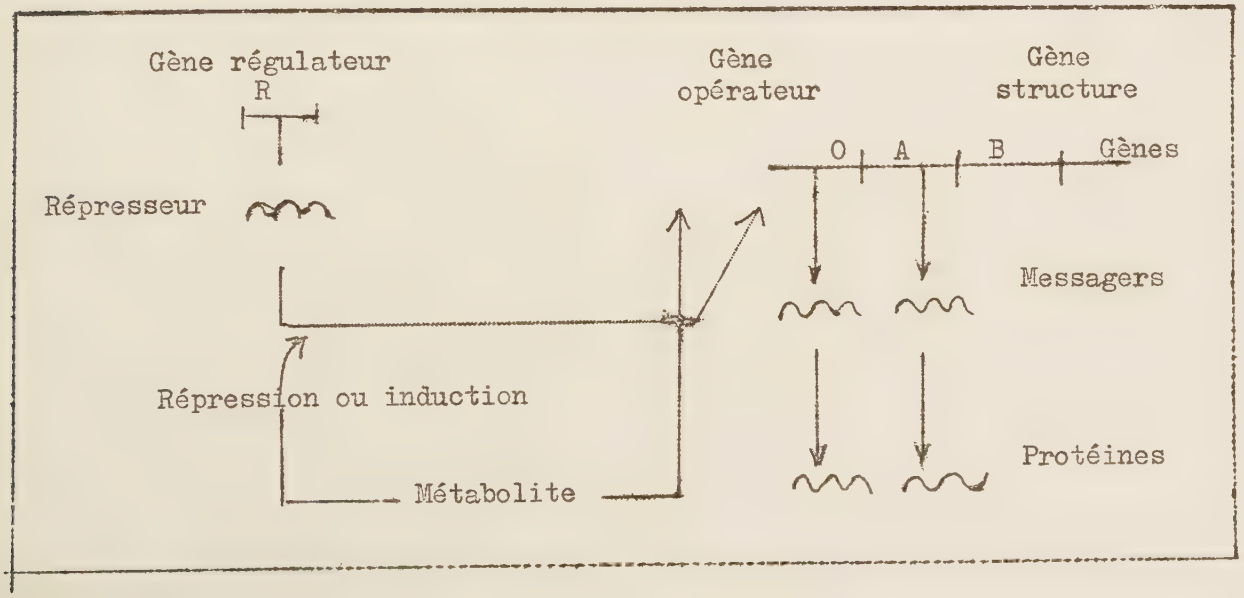
Biochimiquement, c'est la protéine de réserve normale, soluble et en équilibre avec sidérophilline par un mécanisme encore discuté.

A cette protéine bien définie s'opposent les multiples interprétations de l'hémosidérine, teneur en fer plus grande, caractère imprécis de la portion protéique et cependant aspect très semblable au microscope électronique.

En effet aucune définition correcte de l'hémosidérine n'est acceptée unaninement. Son seul caractère certain est d'être insoluble et contenant du fer décelable histologiquement.

Au sujet des modifications du métabolisme de la ferritine on a envisagé deux hypothèses ; première possibilité : c'est que l'anomalie porte sur un gêne de structure mais on n'a pu observer jusqu'à présent de modification chimique de la ferritine et la ferritine de l'hémochromatose idiopathique ne diffère en rien de celle du sujet normal.

Aussi l'hypothèse la plus valable est celle de JACOB et MONOD concernant le gène régulateur. Dans cette hypothèse, la régulation de la biosynthèse de la ferritine serait génétiquement déviée. La biosynthèse excessive par absence d'un répresseur, éventuellement commandée par l'apport de fer et réalisant une "synthèse adoptative", devant une utilisation inchangée vis-à-vis de l'hématopoïèse, une accumulation en ferritine, la production d'hémosidémie pouvant résulter du catabolisme de celle-ci ?



Dans ce schéma de JACOB et MONOD, le métabolite est le fer et la protéine l'apoferritine.

(Dans cette hypothèse, le gène régulateur est lésé : il produit moins de répresseur : de ce fait, le métabolite, ion ferrique, inhibe plus efficacement l'action de répresseur sur le gène opérateur. Dans ces conditions, celui-ci permet le fonctionnement d'un certain nombre de gènes intervenant dans une suite métabolique parmi ceux-ci figure le gène "acide désoxyribonucléique" qui permet la synthèse de l'acide ribonucléique messager, ce dernier permet la production d'apoferritine. L'apoferritine se combine aux ions ferriques pour former la ferritine).

oOo

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET MODIFICATIONS DU METABOLISME DU FER

I - LA MESURE DE LA SIDEREMIE. -

L'élévation du fer sérique est la modification la plus anciennement connue et la plus facile à rechercher, le taux normal du fer sérique est environ 120 µg. chez les femmes et 130 µg. chez les hommes ; dans 80 % des cas environ, on trouve un chiffre franchement élevé de l'ordre de 220 µg. à 300 µg. et même plus ; cependant un taux modérément élevé ou non élevé ne peut pas exclure l'hémochromatose.

L'augmentation du fer sérique s'observe d'ailleurs également au cours des anémies pernicieuses, hémolytiques, aplastiques, ainsi qu'au cours des hépatites aiguës et dans un certain nombre de cirrhoses.

II - CAPACITE DE FIXATION EN FER PAR LE SERUM ET COEFFICIENT DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE. -

Le fer est transporté dans le plasma par une protéine spécifique : la sidérophilline ou transferrine. A son taux normal de 0,25 à 0,30 g. par 100 ml. de plasma environ, la transferrine est capable de fixer 300 à 350 µg. de fer. Le taux du fer sérique étant en moyenne de 130 µg., la transferrine n'est pas saturée.

On appelle capacité latente de fixation la quantité de fer que peut fixer un sérum donné en plus de ce qu'il contient déjà ; la capacité totale c'est:

Capacité latente + fer sérique : $\frac{\text{Fer sérique}}{\text{capacité totale de fixation}}$ = Coëffic.

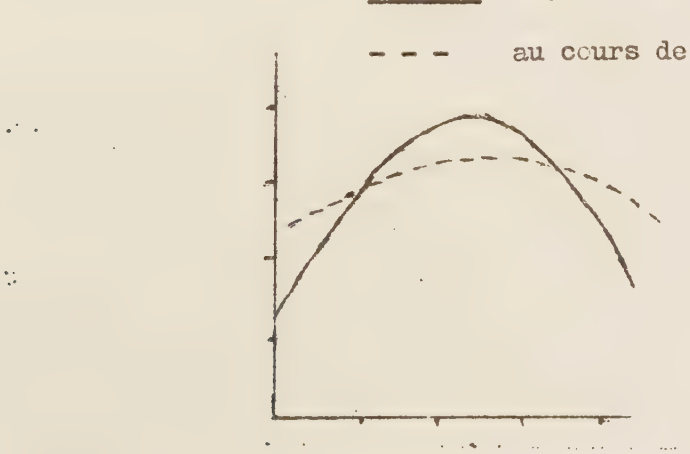
de saturation, ce rapport est normalement de 0,35 à 0,40, au cours de l'hémochromatose il est au-dessus de 0,60.

La capacité totale de fixation est un peu diminuée par abaissement de la sédérophilline, la capacité latente très diminuée et souvent nulle ; le coëfficient de saturation dépasse 0/8 et atteint parfois 1 c'est le test le plus fidèle de l'hémochromatose, même en l'absence d'hypersidérémie (due probablement à une diminution importante de la synthèse de la transferrine en rapport avec un déficit hépatique). On observe toujours une élévation du coëfficient de saturation de la transferrine ; cependant on peut observer une élévation de coëfficient de saturation au cours des hépatites aiguës et des hémolyses mais il n'atteint jamais, sauf dans les hémosidéroses secondaires, le même niveau que dans l'hémochromatose.

III - ETUDE DE L'ABSORPTION ET LES EPREUVES DE SURCHARGES FERRIQUES.

a - L'épreuve de surcharge digestive.

Absorption d'un sel ferreux à raison de 3 ou 4 mg. de fer./Kg. donne des résultats caractéristiques, chez le sujet normal la courbe s'élève très rapidement pour atteindre 300 µg. au bout de 4 heures puis descend pour atteindre le chiffre initial au bout de 8 à 10 heures environ chez le sujet hémochromatosique, la courbe est aplatie, on n'observe aucune élévation.



Courbe de surcharge digestive

La première interprétation fut que les homochromatosiques n'absorbent pas le fer (à cause d'un état réfractaire des cellules intestinales) et que l'excès d'absorption de fer aurait eu lieu à une période antérieure de la maladie.

Aujourd'hui on admet que le fer est absorbé, mais que, ne trouvant pas de sidérophilline, dans le plasma, susceptible de l'y retenir, il se déverse aussitôt dans les tissus.

b - L'épreuve de surcharge intraveineuse.

Chez le sujet normal, on observe une redescente lente, tandis que chez l'hémochromatosique il y a une chute rapide due à l'absence de protéine fixatrice dans le plasma.

c - L'épreuve de l'absorption du fer radioactif.

La proportion du fer absorbé normalement varie selon que le fer radioactif est donné sous forme de dose traceuse (quelques μ g.) isolément ou ajouté à une quantité variable (1 à 100 mg.) de fer ordinaire. Il semble bien que dans la majorité des cas, l'absorption soit augmentée, il se peut d'ailleurs que, chez le même sujet, les résultats soient différents à diverses phases de la maladie.

IV - UTILISATION DU FER. -

Habituellement il n'y a pas de trouble de l'hématopoïèse et les malades atteints de l'hémochromatose ne sont pas anémiques. Une anémie hypochrome doit faire suspecter un autre diagnostic notamment l'anémie hypochrome hypersidérémique ou sidéro-achristique cependant les épreuves dynamiques au fer radioactif (ferrocinétique montrent des modifications caractéristiques. Le temps de renouvellement du fer plasmatique est un peu ralenti ; 160 minutes en moyenne (de 118 à 244) au lieu de 100. La quantité renouvelée chaque jour est par contre augmentée : 46 mg. au lieu de 37 selon FINCH ; 56 mg. au lieu de 32 selon BOTHWELL, soit 0,80 mg. pour 1 kg. et par jour au lieu de 0,46. La discordance entre le temps de renouvellement et la quantité renouvelée s'explique par le taux élevé du fer sérique : le plasma contient en tout environ 3,5 mg. de fer chez le sujet normal et 6 mg. chez l'hémochromatosique.

L'utilisation du fer radioactif par les hématies est inversement proportionnelle à la quantité de fer des réserves, mais le fer total utilisé par les globules rouges est en quantité normale : 23 à 29 mg. par jour, la fraction du fer des hématies renouvelée chaque jour est normal, il en résulte que la durée de vie moyenne des globules rouges est normale.

L'hématopoïèse étant normale, toutes les anomalies d'incorporation du fer radioactif ne font que traduire la tendance de l'organisme à une mise en réserve excessive du métal.

V - ELIMINATION DU FER ET SIDERUSIE PROVOQUEE. -

L'élimination urinaire du fer chez le sujet normal est minime, inférieure à 0,15 mg. par jour, chez l'hémochromatosique l'élimination spontanée est très faible, inférieure à 1 mg. par jour, mais sous l'action des chélateurs on peut atteindre des chiffres considérables.

Elimination urinaire normale : 100 γ par 24 heures. 1γ = 1/1 g. (microgramme). Injection I.M. de 1 g. de Desferrioxamine à un sujet normal provoque une élévation modérée de l'élimination urinaire du fer (1 à 3 mg.), tandis que le fer sérique s'élève notamment dans les heures qui suivent l'injection ; l'excès de fer sérique est dialysable, montrant que le fer est lié au chélateur. Chez les malades atteints d'hémochromatose, l'excrétion urinaire s'élève beaucoup plus. Elle est au moins de 10 à 20 mg. par jour et exceptionnellement elle peut arriver même à 50 mg. par jour.

VI - MISE EN EVIDENCE DES DEPOTS PIGMENTAIRES. -

La lésion biochimique essentielle consiste en un dépôt excessif de fer dans les tissus, c'est cette constatation qui, seule, prouve sans conteste le diagnostic ; pour mettre en évidence ces dépôts ferriques tissulaires on procède à la ponction biopsie des viscères, notamment ponction biopsie hépatique ou biopsie gastrique, la biopsie cutanée étant moins fidèle.

a - La ponction biopsie du foie.

A la phase initiale, on trouve des granules d'hémosidérine à l'intérieur des cellules hépatiques, spécialement à la périphérie des lobules. D'abord en fines granulatomes siègeant vers le pôle biliaire de la cellule, ensuite les granules envahissent complètement la cellule.

Quand l'accumulation est devenue massive et que la structure est altérée, les granulations se fondent en formant des blocs de pigments irréguliers et intensément colorés. Si les cellules sont détruites, des blocs de pigments se trouvent libérés dans le tissu scléreux et peuvent simuler des macrophages.

A cette sidérose s'associe une sclérose, d'abord insulaire et périlobulaire, qui finit par morceler le parenchyme et à laquelle s'ajoutent parfois des infiltrations lymphoplasmocytaires. Plus tard, le dépôt des pigments atteint les cellules de Küpffer, classiquement on oppose le dépôt de pigment primitivement parenchymateux des hémochromatoses idiopathiques au dépôt primitivement Küpfférien des hémosidéroses secondaires, mais des exceptions ont été observées.

Parfois, un dépôt de fer avec sclérose minime pose le problème des limites de la maladie. C'est souvent le cas des fratries ou des descendants chez des hémochromatosiques confirmés ; par contre dans certains cas, une sclérose importante avec sidérose moyenne rend la distinction délicate entre la cirrhose compliquée de sidérose et l'hémochromatose vraie.

Certains auteurs pensent qu'il aurait un gros intérêt à faire également un dosage chimique, des pigments ferriques, dans le fragment obtenu par ponction biopsie.

La corrélation entre le dosage et l'histologie paraît bonne dans l'hémochromatose. Elle serait par contre mauvaise dans les cirrhoses, au cours desquelles la pigmentation hémosidurique serait beaucoup plus intense que ne le justifie la quantité de fer présent.

b - <u>La biopsie gastrique</u>.

Proposée par ALTHAUSEN. L'intérêt de la biopsie gastrique a été démontré par les travaux de DEBRAY, de CACHIN et de F. BESANCON.

A l'état normal, il n'y a pas de dépôt dans la muqueuse, la pigmentation de l'hémochromatose intéresse les glandes du fundus ; cellules principales et surtout cellules bordantes, notamment au niveau des culs-de-sac.

Le dépôt est très inégal d'une cellule à l'autre ; il peut exister des pigments dans le tissu interstitiel, la muqueuse est normale par ailleurs on n'a pas observé des troubles de la sécrétion.

En dehors de l'hémochromatose, il n'a pas été vu d'hémosidérine, ni dans les gastrites alcooliques, ni au sein des anciens foyers hémorragiques.

c - Ponction sternale.

Montre une pigmentation ferrique intense sur le frottis ou les biopsies médullaires, cependant les résultats sont inconstants et d'autre part, on pourrait observer les mêmes aspects dans d'autres circonstances : infections, syndromes hémolytiques, anémie hypochrome hypersidérémique.

oOo

LOCALISATION HISTOLOGIQUE DES DEPOTS FERRIQUES

ETUDES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

La forme normale du stockage du fer est la ferritine, complexe ferro-protéinique non pigmentaire visible seulement au microscope électronique.

Dans les hémochromatoses, l'apoferritine est rapidement saturée et le fer se dépose sous forme d'autres produits où sa concentration est plus forte ; ces produits sont mis en évidence par la réaction de Perle (transformation au ferrocyanure ferrique ou bleu de Prusse du ferrocyanure de potassium au contact du fer tissulaire), alors que cette réaction est négative pour la ferritine dont le fer est masqué par des combinaisons protéiniques.

Le fer en excès apparaît sous forme de pigments figurés ou sous forme d'une imprégnation de certaines structures pré-existantes. Les deux pigments ferriques qui caractérisent les sidéroses diffuses sont l'hémosidérine et l'hémofuchsine.

L'hémosidérine est beaucoup plus abondante ; elle contient le fer sous forme d'hydroxyde à la concentration de 35 à 55 %. Elle apparaît sous forme de granulations polyédriques, de tailles variées (1 à 2 μ en moyenne), de teinte jaune brun brillant, parfois réunies en amas. La réaction de Perle la colore en bleu franc.

L'hémofuchsine ou liposidérine est un pigment brun à grains arrondis, dans lequel le fer participe à des combinaisons organiques complexes. Elle se colore par les réactifs des graisses, elle est fuchsinophile, P.A.S. positive et présente une forte acido-résistance avec la coloration de Ziehl. La réaction de Perle lui donne une teinte verdâtre caractéristique.

L'hémofuchsine se trouve simultanément à l'hémosidérine, dans le conjonctif et, seule, dans les muscles lisses (parois des vaisseaux, parois digestives).

A côté de ces deux pigments, on peut observer parfois une imprégnation ferrique de la substance intercellulaire conjonctive, sans pigmentation, mais donnent une nette coloration bleue par la réaction de Perle.

Les dépôts ferriques intéressent :

- les cellules immédiatement au contact du sang : endothélium et réticulum baignés par le sang ;
- le tissu conjonctif et accessoirement les autres tissus mésenchymateux ;
- les cellules parenchymateuses plus ou moins spécialisées.

a - Tissus mésenchymateux.

Les endothéliums musculaires, présentent toujours un fin dépôt hémosidérique. Les réticulums baignés par le sang sont toujours atteints, au niveau de la rate, de la moëlle osseuse, du foie, et des surrénales, lorsque le dépôt ferrique est très abondant les cellules se transforment en histiocytes sidérophages surtout dans la moëlle osseuse.

Les fibroblastes et les histiocytes conjonctifs présentent également une pigmentation constante.

Dans les différents organes notamment le foie, le pancréas, le poumon et les ganglions, on peut trouver de nombreux sidérophages. Ces sidérophages viennent d'habitude de fibroblastes ou d'histiocytes ou de macrophages ayant phagocyté des cellules parenchymateuses bourrées de pigment et secondairement nécrosées. exceptionnellement on peut observer des cellules géantes macrophagiques contenant des constituants divers plus ou moins imprégnés de fer.

Assez rarement on trouve une imprégnation de la substance intercellulaire, principalement les fibres élastiques : limitante interne des parois artériolaires, fibres élastiques interalvéolaires. Dans certains organes l'imprégnation des parois musculaires déborde les formations élastiques et s'étend à toute la paroi.

Cette imprégnation ferrique peut intéresser la trame réticulinique des ganglions et certaines membranes basales ; autour de tels dépôts, une réaction gigango-cellulaire macrophagique peut s'édifier. La surcharge ferrique des autres tissus mésenchymateux est moins constante que celle du conjonctif ; on a observé des dépôts pigmentaires dans les synoviales ; les cellules cartilagineuses et dans la substance fondamentale du tissu osseux.

Les muscles striés sont peu atteints, le myocarde est la localisation très fréquente où les dépôts pigmentaires sont d'une intensité considérable. L'hémosidérine s'accumule dans les fibres myocardiques aux deux pôles du noyau, les granulations s'agglomèrent peu à peu pour former des blocs compacts qui envahissent tout le sarcoplasme tandis que la striation s'efface.

b - Tissus parenchymateux.

Le dépôt se fait uniquement dans les épithéliums glandulaires ; les épithéliums de revêtement et les tissus nerveux sont indemnes.

La pigmentation particulière de ces malades s'explique par un excès de mélanine épidermique et par la présence du pigment ferrique dans le conjonctif dermique.

Les cellules épithéliales atteintes contiennent dans leur cytoplasme des pigments en quantité plus ou moins importante, allant de quelques granules à un encombrement massif par des blocs pigmentaires qui refoulent le noyau à un pôle de la cellule.

Toutes les cellules d'un même tissu ne sont pas également atteintes ; la surcharge varie avec le type de la cellule et sa fonction, mais varie aussi entre des cellules d'un même type.

Parmi les glandes exocrines, les plus atteintes sont :

Le foie, généralement hypertrophique, très rarement atrophique, de consistance ferme et même dure, de couleur brun roux caractéristique. L'examen microscopique montre une surcharge ferrique très importante des cellules parenchymateuses (surtout dans les régions périportales à un stade non avancé) et atteinte des cellules de Küpffer plus tard. La fibrose se présente, selon le moment de l'évolution, sous forme d'une fibrose insulaire, d'une fibrose annulaire fine, ou d'une véritable cirrhose avec bandes fibreuses épaisses et ramaniement architectural.

Le pancréas présente une surcharge des cellules acineuses et des cellules épithéliales des canaux ; on note également une atteinte du tissu conjonctif interstitiel ; son volume est augmenté, sa consistance est dure et il a une teinte rouille caractéristique.

Les glandes salivaires présentent une surcharge des cellules acineuses, principalement des cellules muqueuses ; les canaux sont peu atteints, le tissu conjonctif contient modérément des pigments.

Les glandes annexes des muqueuses ; surcharge des cellules glandulaires, des glandes trachéales, gastriques et intestinales.

Les reins, ils sont relativement peu atteints dans l'hémochromatose alors qu'ils le sont bien plus dans la sidérose rénale par hémoglobinurie. Dans l'hémochromatose les grains pigmentaires se trouvent localisés dans la partie distale du néphron : branche ascendante de Henle et le tube contourné distal, alors que dans la sidérose rénale, les pigments sont localisés au tube contourné proximal, zone où se distingue l'hémoglobine après sa filtration à travers le glomérule.

Les plexus chrooïdes : l'épithélium est assez fortement pigmenté, mais cette localisation est inconstante.

Les testicules : l'importance de leurs altérations dégénératives contraste avec la discrétion de la surcharge. Celle-ci est toujours réduite, portant sur le conjonctif et plus rarement sur les cellules de Sertoli et Leydig.

Cependant, les lésions dégénératives sont nettes : raréfaction de la lignée séminale, puis des cellules de Leydig et de Sertoli avec épaississement simultané de la paroi tubulaire.

Ces lésions aboutissent à une sclérose massive où ne persistent que vaisseaux et vestiges pariétaux des tubes séminifères. Ces constatations sont en faveur d'une origine hypophysaire de l'hypogonadisme.

LES GLANDES ENDOCRINES. -

Thyroïde : Atrophie, fibrose et pigmentation sont les trois caractères essentiels. La surcharge porte à la fois sur le conjonctif et sur l'épithélium des vésicules. Celles-ci sont en nombre très réduit.

Parathyroïdes : dépôts constants et massifs, si bien que on a pu dire que les trois organes les plus atteints sont le foie, le pancréas et les parathyroïdes.

Cortico-surrénales : dépôts presque constants dans les cellules de la couche glomérulaire qui se fusionnent parfois en volumineux plasmodes, et dans la partie supérieure de la fasciculée. On trouve également des pigments dans les cellules réticulo-endothéliales bordant les sinusoïdes.

Hypophyse : la surcharge porte sur le conjonctif et sur les cellules épithéliales, principalement les cellules éosinophiles. Le nombre des cellules chromophobes est diminué.

Tissu insulaire : les dépôts fréquents dans l'hémochromatose idiopathique, rares au cours de la sidérose post-transfusionnelle.

LES CONSEQUENCES HISTOLOGIQUES DES DEPOTS FERRIQUES. -

La surcharge ferrique n'est pas trop gênante pour le fonctionnement cellulaire, lorsque elle n'est pas trop intense mais lorsque les cellules sont encombrées des pigments on assiste à des troubles de fonctionnement cellulaire aboutissant à la mort des cellules (Sidéro-nécrose) ; en même temps, les dépôts tissulaires provoquent une fibrose plus ou moins intense qui gêne le fonctionnement des cellules voisines.

Cette sidéro-fibrose est responsable des importants remaniements architecturaux que peuvent subir certains organes ; d'autre part il y a une tentative de régénération qui aboutit à la formation des nodules de régénération qui sont parfois à l'origine d'une cancérisation.

a - Fibrose et dépôts calciques.

La fibrose est la conséquence la plus fréquente et la plus redoutable de la surcharge ferrique ; son importance est proportionnelle à celle du dépôt ferrique.

Pour expliquer le mécanisme d'apparition de cette fibrose, on a invoqué plusieurs hypothèses dont la plus généralement admise est la fibrose cicatricielle post-nécrotique. Cette interprétation est en accord avec l'absence de fibrose dans le cas de sidérose peu intense sans nécrose cellulaire et avec le fait que

la fibrose hépatique dans la sidérose diffuse idiopathique est plus précoce que celle des sidéroses secondaires. Dans le premier cas les cellules parenchymateuses sont atteintes avant les autres tissus, dans le second cas en même temps que les autres tissus. La fibrose est très intense au niveau du foie où elle réalise la cirrhose pigmentaire (fibrose, dépôts ferriques parenchymateux et conjonctifs et des nodules de régénération) ; après le foie c'est le pancréas qui est le siège le plus important de fibrose étouffant peu à peu les cellules glandulaires.

Son aspect est le même dans les glandes salivaires.

Depuis le myocarde, la fibrose constitue des ilôts en se substituant aux fibres détruites.

Le développement de la fibrose dans un organe crée des perturbations circulatoires, retentissant sur la trophicité des cellules parenchymateuses ; ainsi en plus des lésions sidéro-nécrotiques les cellules sont altérées par une atrophie d'origine fibreuse. Les dépôts calciques sur la substance inter-cellulaire du conjonctif normal ou fibrosé sont rares ; l'association des dépôts ferriques et calcaires est classique dans les rates fibro-congestives (les nodules de Gandy-Gamma), alors qu'elle est exceptionnelle au cours des sidéroses diffuses idiopathiques.

Faut-il considérer le dépôt calcaire comme la conséquence du dépôt ferrique, ou bien admettre qu'ils sont indépendants ; le dépôt calcaire étant la conséquence de mutations calciques ?

A noter que dans les sidéroses post-transfusionnelles, l'apport répété d'ions citriques favorise une libération calcique, à partir du squelette.

b - Lésions cellulaires : nécrose atrophique et aplasique.

La nécrose des cellules parenchymateuses est la conséquence directe de l'accumulation massive du fer, c'est une mort lente de la cellule ; au stade ultime, la cellule est transformée en un bloc d'hémosidérine qui serait phagocyté par des histiocytes ; d'autre part, comme nous avons vu, la fibrose réduit les apports trophiques vasculaires et provoque une atrophie cellulaire plus ou moins irrégulière.

Certains tissus à reproduction cellulaire normalement active sont gênés par la fibrose et la surcharge ferrique d'où constitution d'une aplasie.

Ces diverses lésions parenchymateuses expliquent les syndromes cliniques observés chez ces malades : cirrhoses, insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance hypophysaire provoquant une insuffisance gonadique avec atrophie testiculaire, insuffisance thyroïdienne.

c - Régénération

La régénération épithéliale est surtout évidente dans le foie où elle provoque ces nodules régénératifs, identiques à ceux observés dans les cirrhoses banales, ces nodules sont pourvus en pigments ferriques, ce qui signe leur formation récente.

La régénération épithéliale s'observe beaucoup plus rarement dans les autres organes ; cependant on peut parfois observer une régénération épithéliale dans une thyroïde très atrophique et fibreuse.

d - Cancérisation.

L'ando-cancer hépatique est une complication suffisamment fréquente de la cirrhose pigmentaire pour pouvoir écarter l'idée d'une simple coïncidence, sa fréquence est d'environ 8 à 10 %.

Sa cause est probablement la cirrhose plus que la sidérose, puisqu'il est aussi fréquent au cours d'autres cirrhoses.

La carcinogénèse est probablement liée dans ces cas à la régénération nodulaire. Il est à noter que le tissu cancéreux ne contient pas de dépôt ferrique ni dans la tumeur initiale, ni dans ses métastases.

oOo

SIGNES CLINIQUES DES HEMOCHROMATOSES IDIOPATHIQUES

I - LA TRIADE DE L'HEMOCHROMATOSE. -

A - Pigmentation.

La pigmentation est un syndrome constant, son apparition est souvent progressive, cette mélanodermie réalise un fond gris luisant, à éclat métallique, un peu différent de la coloration plus terne et plus brune propre à l'insuffisance surrénale.

Elle est généralisée, respecte souvent les plis de flexion et les faces dorsales des articulations interphalangiennes, prédomine sur les régions découvertes et normalement pigmentées : aréole des seins, organes génitaux.

L'intensité de cette coloration est très variable d'un sujet à l'autre. D'autres troubles des téguments peuvent s'y associer, la peau est fine, lisse, atrophique avec perte de l'élasticité, diminution de la pilosité.

Cette pigmentation est liée à un dépôt de mélanine dans les couches profondes de l'épiderme et à un dépôt d'hémosidérine dans les glandes sudoripares, les parois des vaisseaux du derme et les glandes sébacées. Le reflet métallique de la pigmentation cutanée pourrait être lié à l'hémosidérose dermique.

Des taches bleuâtres sur la muqueuse buccale s'observent de temps en temps.

B - Hépatomégalie et cirrhose

L'hypertrophie est marquée ; il s'agit d'une hypertrophie souvent globale, régulière et intéressant les deux lobes.

Le foie est de consistance ferme, dure et le palper ne réveille pas en général de douleurs.

La tolérance est remarquable, l'ictère et le subictère sont rares, circulation collatérale, ascite et hémorragies digestives s'observent souvent en cas d'association avec l'intoxication alcoolique.

Les douleurs abdominales sont assez fréquentes, dans un tiers des cas d'après certaines statistiques, ces douleurs ont un aspect très variable, allant d'une simple pesanteur au creux épigastrique avec quelques exacerbations irrégulières jusqu'à de très vives douleurs de l'hypochondre droit avec état nauséeux et vomissements bilieux.

CAROLI a vérifié par radiomanométrie la compression hilaire du canal cystique, source de rétention vésiculaire, un de ses patients fut guéri par cholécystectomie.

D'autres manifestations peuvent s'observer, à type de crises de coliques avec diarrhée ; enfin des douleurs hépatiques continues peuvent traduire la dégénérescence maligne.

Les perturbations des épreuves fonctionnelles hépatiques sont discrètes et dissociées et les diverses statistiques ne montrent pas une perturbation importante de la fonction hépatique.

La dégénérescence maligne est relativement fréquente. Ses signes cliniques peuvent être vagues et insidieux ; des douleurs plus ou moins vives apparaissent dans l'hypochondre droit, le foie augmente de volume, des irrégularités peuvent être perçues au palper ; une circulation collatérale, une ascite rapidement volumineuse se développent ; un liquide rosé hémorragique est très suggestif ; une fièvre, un subictère peuvent s'installer. La mort survient dans un délai de 4 à 6 mois.

C - Diabète

Dans la triade de l'hémochromatose, les troubles glucidiques ont une importance particulière, à tel point que le terme de diabète bronzé, employé

par les anciens auteurs se rencontre toujours dans les traités modernes. Une fois sur quatre selon SHELDON, dans la moitié des cas d'après FINCH et dans les deux tiers des cas selon BOULIN, c'est le trouble glucidique qui constitue la première manifestation clinique de la maladie. Le diabète finit par apparaître dans plus de 80 % des cas, mais cette apparition est assez tardive, même dans les cas où le diabète consiste le phénomène d'appel, il est manifeste que l'affection, jusque là méconnue, a évolué depuis plusieurs années.

Le mode de début est variable. Il se fait souvent par les signes habituels : polyphagie, polydipsie, polyurie qui s'installent de façon progressive, s'accompagnant d'un amaigrissement assez important ; il conduit assez fréquemment à l'acido-cétose et parfois au coma diabétique.

En général le besoin en insuline est beaucoup plus élevé dans le diabète de l'hémochromatose, que dans le diabète ordinaire. BOULIN avait observé des besoins en insuline allant de 50 à 150 unités chez 58 de ses 390 diabétiques hémochromatosiques. L'étude du diabète ordinaire a appris qu'il existe deux formes principales de résistance à l'insuline :

- une forme résultant de l'élaboration d'anticorps anti-insuline par le malade ayant été soumis à un traitement important par insuline ; et une deuxième forme due à la présence dans le sérum et les tissus d'autres substances s'opposant à l'action hypoglycémiante de l'insuline.

Le premier état entraîne la nécessité d'administrer des centaines d'unités d'insuline par jour. Cet état semble se produire quelquefois dans l'hémochromatose ; cependant, dans cette maladie, comme dans le diabète ordinaire, le développement d'anticorps contre l'insuline apparaît comme une éventualité rare.

Le deuxième état ne produit que rarement une sensibilité extrême à l'effet de l'insuline. Il est classiquement observé dans les infections, acidoses, certaines affections malignes, les anomalies des cortico-surrénales et de l'hypophyse s'accompagnant d'hyperactivité.

Dans l'hémochromatose, la cause de la réduction d'action de l'insuline n'est pas élucidée. Les diverses conditions mentionnées ci-dessus peuvent être d'emblée écartées. Bien plus, les lésions hypophysaires et cortico-surrénaliennes, observées si fréquemment dans l'hémochromatose, s'accompagnant d'une diminution plus ou moins marquée d'activité endocrine, c'est-à-dire d'un état favorisant l'activité de l'insuline.

D'après certains auteurs, c'est la pathologie hépatique "qui constitue l'explication du phénomène de résistance à l'insuline".

Pour d'autres auteurs il existe des modifications des protéines sanguines résultant éventuellement de la cirrhose.

CALWELL envisage, comme motif de l'insulino-résistance, une stimulation de la synthèse alpha-globulinique par le dépôt ferrique dans les cellules réticulo-endothéliales du foie ; les globulines immunitaires auraient une telle origine.

Le diabète de l'hémochromatose a été le sujet de nombreuses recherches physio-pathologiques. La sclérose et la sidérose pancréatique sont constantes, l'hémosidérine se retrouve dans les cellules exocrines, les ilôts de Langerhans et dans le tissu conjonctif.

D'après les anciens auteurs, le diabète de l'hémochromatose était un diabète pancréatique et sa gravité était directement liée à l'étendue des lésions des cellules Bêta. Cette conception ne répond cependant pas à la complexité des faits. Tout d'abord les documents anatomo-cliniques ne montrent pas toujours un parallélisme entre la gravité du diabète et la lésion pancréatique spécifique ; parfois, à l'autopsie de sujets atteints de diabète bronzé, les ilôts montrent des images d'hyperplasie analogues à celles observées chez des sujets morts de diabète juvénile banal.

Par ailleurs, le traitement de l'hémochromatose, même lorsque cette thérapeutique réussit à éliminer l'excès de fer, ne modifie pas tellement le cours du diabète.

De nombreux auteurs ont noté la rareté des complications vasculaires du diabète de l'hémochromatose. C'est ainsi que la rétinopathie diététique, si fréquente après quelques années d'évolution du diabète ordinaire, se voit rarement, il en est de même de la glomérulo-sclérose de Kimmelstiel-Wilson.

On a tenté d'expliquer ce curieux phénomène de diverses manières. La courte durée du diabète, l'influence de la cirrhose, celle de l'insuffisance hypophysaire, surrénalienne et testiculaire ont été mis en cause ; mais le problème n'est pas encore résolu.

II - LE SYNDROME ENDOCRINIEN

Reconnue en 1912, remarquablement décrit en France, à partir de 1932, le syndrome endocrinien de l'hémochromatose idiopathique a fait l'objet de nombreux travaux de recherche et de synthèse, mais malgré la précision remarquable des méthodes d'investigation, à la fois dans le domaine endocrinien et dans celui du métabolisme du fer, l'endocrinopathie de l'hémochromatose n'est pas encore parfaitement élucidée.

Parmi les nombreuses difficultés dans ce domaine, deux méritent une attention toute spéciale : la première est la difficulté tenant à l'imprécision relative des frontières entre l'hémochromatose idiopathique, où le syndrome endocrinien est marqué, et les hémochromatoses exogènes, où il est exceptionnel et peu net, ou encore les cirrhoses avec sidérose des alcooliques. Le deuxième obstacle tient à la rareté relative des documents endocrinologiques complets, comprenant pour un même sujet des études à la fois cliniques, biologiques et anatomiques.

Si l'hémochromatose peut comporter une atteinte de la quasi totalité des parenchymes endocriniens, c'est cependant au niveau des gonades et en particulier les testicules que cette atteinte est la plus profonde.

1 - Testicule

L'insuffisance génitale revêt schématiquement deux aspects principaux :

a - L'impubérisme de l'adulte jeune.

L'insuffisance gonadique comporte l'atrophie des organes génitaux et la non apparition des caractères sexuels secondaires. L'absence de retard statural véritable ne permet pas de parler d'insuffisance au sens strict du terme. Dans ces cas, l'insuffisance sexuelle constitue souvent le premier symptôme en date d'une hémochromatose rapidement envahitive. La défaillance cardiaque guette en effet ces sujets qui meurent souvent vers la trentaine (syndrome endocrino-hépato-myocardique de ROYER de VERICOURT). Cette forme majeure d'hémochromatose est celle de sujets homozygotes pour le gène hypersidérémique.

b - La forme commune de l'hypogonadisme de l'adulte qui est contemporaine de la mélanodermie et de la cirrhose ou parfois plus tardive. Cette insuffisance génitale est observée avec une fréquence d'autant plus grande qu'elle est recherchée plus patiemment.

L'excrétion des 17 cétostéroïdes dans les urines est diminuée et essentiellement la fraction III, d'origine testiculaire mais l'intervention du catabolisme hépatique des androgènes enlève à ces résultats ainsi qu'aux épreuves de surcharge par la testostérone une part de leur valeur.

Les taux des F.S.H. sont, en général, mais non toujours, abaissés. L'origine anti-hypophysaire de l'insuffisance gonadique est corroborée par les résultats favorables de l'épreuve thérapeutique à la gonadostimuline, alors que la réponse biologique à cette stimulation n'est pas démonstrative.

Inversement, l'effet substitutif de l'androgénothérapie n'est pas probant, en effet, l'action de ce traitement se borne le plus souvent à une amélioration de l'état général des malades et ne saurait donc revêtir une signification pathogénique réelle.

2 - Ovaire.

Chez les femmes, d'ailleurs rarement atteintes d'hémochromatose, les signes endocriniens varient essentiellement en fonction de l'âge. L'ensemble des faits relevés chez elles permet de distinguer les trois groupes suivants :

a - Le groupe des aménorrhées primaires, homologues de l'impubérisme masculin, mais en réalité exceptionnelles ;

b - Le groupe des ménopauses plus ou moins précoces, groupe le plus nombreux,

c - Le troisième groupe est le plus intéressant, puisqu'il concerne des formes normalement règlées.

La survenue de l'hémochromatose chez ces femmes tendrait à suggérer que la rareté de l'affection dans le sexe féminin n'est peut-être pas exclusivement due à la déplétion ferrique menstruelle, mais pourrait également être en rapport avec un facteur génétique lié au sexe. En réalité, les résultats concernant l'exploration de l'insuffisance génitale chez la femme hémochromatosique s'appuient sur un très petit nombre de cas et n'autorisent aucune conclusion valable.

3 - Surrénales.

Dans les deux tiers des cas selon de GENNES, la moitié selon MARBLE, les surrénales sont surchargées en fer. Cette surcharge siège essentiellement

dans la cortico-surrénale et surtout au niveau de la couche glomérulaire, les zones fasciculée et réticulée sont moins atteintes. La médullo-surrénale est très rarement atteinte.

En général, il n'y a pas d'insuffisance surrénalienne primitive dans l'hémochromatose ; par contre les explorations biologiques ont montré la fréquence d'une insuffisance surrénalienne partielle, dissociée. (Réduction d'élimination urinaire de 17 céto-stéroïdes et surtout 17 oxystéroïde et de la hydro-iso-androstérone).

Les dosages de l'aldostérone urinaire ne montrent aucune diminution, alors que la zone glomérulée responsable de la sécrétion de cette hormone est la zone la plus surchargée de cortico-surrénale ; enfin le taux des catécholamines ne s'écarte pas des chiffres normaux. Dans l'ensemble, il existe un hyposurrénalisme essentiellement biologique et de type secondaire à une atteinte hypophysaire.

4 - Thyroïde.

La sidérose constitue la seule lésion évidente, tandis que sclérose et atrophie sont exceptionnelles ; sur le plan clinique, les signes de dysfonctionnement thyroïdien ne sont pas évidents et la note hypothyroïdienne que l'on peut déceler (sécheresse de la peau, troubles des phanères, plus rarement disparition de la queue de sourcil) s'intègre aisément dans la sémiologie de l'insuffisance hypophyso-gonadique.

Sur le plan biologique, les variations de métabolisme de base s'observent dans un sens aussi bien que dans l'autre, comme les variations du taux de cholestérol, d'interprétation complexe à cause des différents facteurs extra-thyroïdiens susceptibles de les influencer, certains auteurs ont remarqué une baisse de fixation Hycaïchienne de l'iode, alors que pour d'autres il y aurait une augmentation.

Dans l'ensemble les fonctions de la thyroïde sont rarement assez perturbées pour donner une expression clinique.

Cette intégrité relative d'un fonctionnement glandulaire contraste, une fois de plus, avec intensité de la sidérose de la glande en question.

5 - Parathyroïdes et atteinte du système osseux.

Les parathyroïdes sont anatomiquement le siège d'une pigmentation intense, cependant la décalcification du squelette, relativement fréquente dans l'hémochromatose, n'est pas liée à une atteinte certaine des parathyroïdes, puisqu'elle revêt le type de l'ostéoporose simple.

L'ostéoporose est longtemps latente, les douleurs osseuses sont discrètes, les clichés systématiques montrent l'éclaircissement osseux, l'aspect cerné des vertèbres, parfois les déformations liées à la décalcification. Le signe le plus important est l'hypercalciurie spontanée et provoquée ; la biopsie osseuse montre la raréfaction et l'amincissement des travées de l'os spongieux, la rareté des ostéoblastes et une moëlle adipeuse.

L'androgénothérapie massive et prolongée s'est avérée cliniquement et biologiquement correctrice, mais est restée sans effet sur l'image histologique ; aussi DELBARRE pense qu'il s'agit d'astroporose liée au déficit gonadique.

6 - Hypophyse

Dès 1912, CLAUDE et SOURDEL signalaient que l'hypophyse était pigmentée dans le diabète bronzé. Cette infiltration ferrique intéresse la partie antérieure de l'hypophyse, tandis que la post-hypophyse, comme du reste le tissu nerveux, est rarement surchargée de pigment.

Le problème le plus important est celui du degré d'altération des cellules glandulaires, car c'est sur la fréquence et l'intensité des lésions pituitaires que repose la théorie de la genèse hypophysaire du syndrome endocrinien de l'hémochromatose.

La sclérose et la nécrose de la glande ont été observées, en général, au cours de syndromes polyglandulaires d'évolution sévère. Le plus souvent cependant, la structure cellulaire reste intacte.

Cliniquement il est très exceptionnel de rencontrer au cours des hémochromatoses un syndrome hypophysaire typique, soit d'hyperfonctionnement, soit d'insuffisance hypophysaire profonde ; par contre, on a habituellement affaire à une atteinte pituitaire dissociée avec un syndrome pluriglandulaire à prédominance hypo-gonadique.

Schématiquement on peut distinguer quatre groupes de faits :

a - L'infantilisme réversif du sujet jeune avec atrophie testiculaire, dépilation corporelle quasi-totale et richesse de la peau.

b - L'hypogonadisme acquis de l'adulte, associé à des signes plus ou moins importants d'hypothyroïdie et d'hypocorticisme.

c - L'intégrité clinique apparente avec des signes biologiques d'hypofonctionnement pituitaire.

d - L'absence de tout déficit hypophysaire clinique et biologique. La grande majorité des cas se trouve dans les groupes b et c.

Pour explorer la fonction hypophysaire dans l'hémochromatose on peut pratiquer trois séries des tests.

1 - Le dosage de stimulines c'est le dosage de F.S.H. qui est le plus souvent pratiqué dans la plupart des cas il y a une baisse de sécrétion de cet hormone.

2 - La réponse des récepteurs après l'administration de stimulines, (A.C.T.H. Hyréostimuline) ; la réponse biologique est normale dans la grande majorité des cas, ce qui est en accord avec l'origine hypophysaire du syndrome endocrinien.

3 - Le test à la métopirone.

Ce dérivé bloque la synthèse du cortisol, d'où stimulation de la sécrétion d'A.C.T.H. si l'hypophyse est fonctionnelle, cette sécrétion entraîne la hausse du rejet urinaire des 17 hydroxystéroïdes ; ce test a donné une réponse hypophysaire normale dans deux cas et faible dans 4 cas (MATHIEU, BRICAIRE, de GENNES). Dans les deux premiers cas il n'y aurait pas un syndrome endocrinien clinique assez net et dans les 4 cas suivants, il y aurait des signes certains d'une atteinte polyglandulaire.

En fait, selon AICARD et également WARTER et WEILL, la responsabilité première de l'hypophyse dans le tableau poly-endocrinien de l'hémochromatose ne paraît pas certaine.

Il est certain que dans la plupart des cas il y a des signes cliniques ou biologiques d'insuffisance hypophysaire, mais il est également intéressant de discuter de leur signification réelle. A ce propos le test à la métapirone revêt une grande importance, puisqu'il explore les commandes nerveuses de l'anti-hypophyse.

OPPENHEIMER, en 1961, chez trois malades atteints des lésions de la région hypothalamique, sans aucune atteinte endocrinienne, n'a pas obtenu d'élévation des 17 O.H. au cours du test à la métapirone.

Tout se passe donc comme s'il existait certains centres hypothalamiques, sensibles aux variations du cortisol, qui contrôleraient par le corticotrophin releasing factor (C.R.F.) la sécrétion d'A.C.T.H. anté-hypophysaire. On peut admettre que la régulation des fonctions corticotrope, thyréotrope et gonadotrope, est liée à l'intégrité de certaines zones de l'hypothalamus.

III - ATTEINTE CARDIAQUE. -

L'atteinte cardiaque au cours de la cirrhose bronzée aurait été signalée dès la fin du siècle dernier, par les cliniciens (DUTOURNIER) et les anatomistes (notamment par LETULLE).

Mais c'est l'observation de BESANCON, de GENNES, DELARUE et OUMANSKI qui attire réellement l'attention sur l'importance possible de trouble cardiaque et qui pose pour la première fois le problème de ses rapports éventuels avec le syndrome endocrinien de la maladie ; sur le plan pathogénique une opposition entre l'école parisienne, qui optait pour l'insuffisance cardiaque fonctionnelle "la myocardie" et l'école lyonnaise qui, sur la foi de l'anatomie pathologique, concluait à la "myocardite pigmentaire". La fréquence de l'atteinte cardiaque est assez grande. HARVIER et collaborateurs estimaient que la mort est due à l'insuffisance cardiaque dans 25 % des cas et que les anomalies des tracés électrocardiographiques s'observent dans les deux tiers des cas. L'atteinte anatomique est la règle.

L'insuffisance cardiaque, évolue très souvent chez les sujets relativement jeunes (âge moyen : 42 ans, pour la série de HARVIER) ; dyspnée d'effort, cyanose sont les signes initiaux accompagnés d'une asthénie importante.

L'insuffisance cardiaque une fois installée, est marquée par l'abondance des oedèmes, avec ascite, effusion pleurale, dyspnée permanente, cyanose importante, les jugulaires tendues et les urines rares. T.A. basse et pincée, avec une tachycardie importante ; le coeur est dilaté de façon globale. L'augmentation de volume avec diminution de l'amplitude des battements cardiaques peut être comparable à ce que l'on observe au cours des cardites rhumatismales sévères.

Malgré tonicardiaques et diurétiques, l'évolution est le plus souvent rapide ; elle peut être accélérée par une poussée d'acidose, une hémorragie digestive.

Un aspect particulier est l'adiostolie ; c'est un ensemble clinique comparable à celui des péricardites constrictives ; début rapide, élévation de la pression veineuse, absence de tout signe valvulaire ; les tracés montrent un bas voltage des complexes rapides en dérivations standard et unipolaires des membres, et un trouble général de la repolarisation.

CHICHE et collaborateurs, puis FAIVRE et collaborateurs ont montré la tendance à l'égalisation des pressions moyennes à tous les niveaux de la petite circulation, l'aspect en M ou en W de la courbe des pressions auriculaires droites, la pression proto-diastolique et le plateau télédiastolique des pressions ventriculaires, le faible gradient entre pression diastolique pulmonaire et télédiastolique dans le ventricule droit. Ces critères se voient dans toutes les affections susceptibles de troubler le remplissage diastolique ventriculaire.

En dehors de ces ensembles cliniques sévères, un certain nombre de manifestations peuvent être rattachées à l'atteinte du myocarde.

Les pateints se plaignent parfois de douleurs précordiales survenant à l'effort et irradiant dans les deux bras, ces douleurs sont souvent calmées par la trinitrine.

Les tracés électrocardiographiques montrent la fréquence des anomalies ; l'atriogramme, la conduction auriculo-ventricualire, la durée de la systole électrique sont le plus souvent normaux. Les anomalies du complexe Q.R.S. ont été observées dans le quart des cas ; bas voltages dans les dérivations standard et unipolaire des membres, dans un huitième des cas empâtement du complexe ventriculaire ; l'axe Q.R.S. est normal ou légèrement dévié vers la gauche.

Les anomalies les plus fréquentes portent sur l'onde T (HARNIER et collaborateurs) : aspect iso-électrique, diphasisme, surtout franche inversion en D_2, D_3, V_5, V_6 : ces altérations traduisent un trouble primitif de la repolarisation ; l'axe de T est le plus souvent dévié vers la gauche.

Les modifications du segment S.T. sont rares (des décalages vers le haut ou vers le bas ont été signalés).

Des troubles du rythme ne sont pas très fréquents au cours de l'hémochromatose idiopathique, des fibrillations auriculaires ont été observées par WARENBOURG et aussi par Justin BESANCON. LAMOTTE-BARRILIEN et MARTIN ; on a également observé un bloc auriculo-ventriculaire incomplet de premier degré ; l'allongement de l'intervalle P.R. varie de 0,19 à 0,40 ; cet allongement est fixe, il ne se transforme pas en général en bloc auriculaire complet. Le bloc ventriculaire complet est très rare, il est irréversible ; par ailleurs des ischémies sous-épicardiques et des tachycardies paroxystiques ont été observées.

Les relations entre l'état anatomique du myocarde et les signes cliniques ont été l'occasion de nombreux débats ; au point de vue anatomique la sidérose myocardique est constante. La surcharge s'observe dans le tissu conjonctif et surtout à l'intérieur des fibres myocardiques, où les pigments sont situés dans le fusera sarcoplasmique central refoulant les myofibrilles.

Les fibres sont d'ordinaire lésées ; vacuolisation, oedème, dégénérescence. Le tissu interstitiel est le siège de congestion, d'oedème, d'une sclérose plus ou moins étendue. Les lésions prédominent dans les régions sous-épicardiques.

VI - LES SYMPTOMES ACCESSOIRES. -

A côté des signes essentiels de la maladie, certaines manifestations ont été signalées par les différents auteurs.

ALTHAUSEN et collaborateurs ont retrouvé sur 23 observations 12 cas de signes dyspeptiques de type hyposthénique, des douleurs coliques avec des épisodes de diarrhée graisseuse qui suggèrent un déficit de la fonction exocrine du pancréas ; le test à la sécrétion montrerait l'hypersécrétion d'un suc pancréatique très dilué.

Certains auteurs décrivent des douleurs violentes des extrémités, intermittentes, avec hyperesthésie cutanée qui ne paraissent pas être liées à des polynévrites associées.

Des troubles psychiques ont été signalés par WEIL et FINCH (états dépressifs et sévères psychonévroses).

Ils rapprochent ces manifestations de celles de la maladie de WILSON.

Le groupement sémiologique est très variable d'un cas à l'autre.

Les formes communes se révèlent vers l'âge de 30 à 40 ans, la tolérance est longtemps excellente, par contre plus rarement la maladie est découverte dès le jeune âge, avec évolution rapide, un ensemble endocrinien important, un diabète grave et une participation myocardique évidente, ces formes seraient celles de sujets homozygotes pour le gêne hypersidérémique.

Des facteurs exogènes : alcoolisme, apports martiaux excessifs et la tuberculose viscérale, peuvent accélérer l'évolution de la maladie. La mort survient soit par insuffisance hépatique, soit par insuffisance cardiaque dans l'asphyxie ou le collapsus ou bien par coma acidosique irréversible.

oOo

LES MOYENS THERAPEUTIQUES

Pendant longtemps le traitement des hémochromatoses était tout simplement un traitement symptomatique pour essayer de corriger les dysfonctionnements endocriniens et stabiliser le diabète ; depuis 1950 on a essayé d'éliminer autant que possible la surcharge ferrique en utilisant des soustractions sanguines répétées et des médicaments chélateurs tout en corrigeant les dysfonctionnements endocriniens par le traitement symptomatique. Schématiquement on peut résumer les moyens thérapeutiques de la façon suivante :

I - TRAITEMENT ELIMINATEUR DU FER. -

Les saignées répétées, chélateurs non sélectifs et sélectifs.

II - TRAITEMENT VISANT A REDUIRE L'APPORT ALIMENTAIRE et l'absorption intestinale du fer.

III - TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES. -

I - TRAITEMENT ELIMINATEUR DU FER. -

a - Les saignées

Les soustractions du sang, dont 2 litres contiennent environ 1 g. de fer constitue un moyen thérapeutique assez efficace pour diminuer la surcharge ferrique de l'organisme.

Cette méthode fut réalisée pour la première fois en 1952, par DENIS et ARROWSMITH, à la suite des recherches de FINCH et de BEYRS et GITLOW qui avaient remarqué la bonne tolérance hématologique des hémochromatosiques aux saignées.

Depuis cette date, de nombreux auteurs ont fait connaître les résultats obtenus par ce traitement.

Il semble que l'on puisse adopter le principe d'une saignée de 250 à 300 cc. tous les 10 à 15 jours pendant une période allant de 10 à 12 mois et davantage, puisqu'il s'agit d'une maladie chronique.

Cette méthode est cependant contre-indiquée formellement dans les cas où l'atteinte hépatique est sévère avec oedème, ascite, ictère, hyposinémie importante avec inversion du rapport S/G et abaissement notable du taux de la prothrombine. La surcharge ferrique ne constitue plus ici qu'un fait anatomique très contingent.

Les résultats cliniques sont assez intéressants, l'amélioration du poids et de l'état général est notée par tous les auteurs, de même l'atténuation des douleurs hépatiques.

Les autres modifications signalées : régression du volume du foie, atténuation de la mélanodermie, influence sur le diabète, régression des dépôts ferriques de l'organisme appréciable par ponction-biopsie hépatique ne sont pas régulièrement constatés.

Dans la presque totalité des cas, les malades tolèrent très bien les pertes de sang massives, la surveillance régulière s'impose néanmoins et le contrôle mensuel du nombre des globules rouges, du taux de prothrombine et des protéines sanguines est nécessaire.

En fait l'équilibre protéinique normal ne paraît pas modifié par les nombreuses soustractions sanguines et des injections du plasma ne semblent pas indispensables.

HOFSTETTER a signalé en 1957 un accident de cette méthode chez un malade après 2 saignées faites à 6 jours d'intervalle, la première de 500 cc., la deuxième de 200 cc. (avec réinjection de 150 cc. de plasma), s'est installée une insuffisance cardiaque rapidement mortelle.

Chez le malade de POTTON dont l'état cardiaque était normal avant le traitement apparaît à la cinquième semaine, au cours de saignées de 300 cc. faites à la cadence de 3 par semaine, une asystolie aiguë et irréductible.

On peut se demander quelle est la portée de ces deux observations isolées. Certes, les modifications hémodynamiques dues à des soustractions trop rapprochées et trop abondantes sont capables de révéler une atteinte latente du myocarde, mais une défaillance cardiaque aiguë peut apparaître au cours des hémochromatoses en dehors des saignées.

Si certains considèrent que la constatation par l'examen clinique et électrocardiographique d'une atteinte cardiaque constitue une contre indication aux saignées, d'autres ont rapporté des améliorations de cardiopathie pigmentaire par phlébotomie.

b - Les chélateurs.

Les premiers essais thérapeutiques visant à mobiliser le fer et à débarrasser les tissus de leur surcharge remontent à 1944.

A cette date, FISBACH a soumis un de ses malades à un traitement associant thiosulfate de sodium, chlorure d'ammonium et bicarbonate de sodium ; une légère augmentation de la sidérurie sous l'influence de doses massives de thiosulfate de sodium, fut obtenue.

En 1952, CACHERA et DAEMIS utilisèrent le dimercapto-propanal (B.A.L.) qui, grâce à sa double fonction SH., a la propriété de se combiner avec certains métalloïdes et métaux lourds dont elle diminue la toxicité et favorise l'élimination. Les résultats furent peu appréciables et la méthode est abandonnée.

A - LES CHELATEURS NON SELECTIFS.

Les agents "chélateurs" (du grec χ η λ η = pince) sont des corps possèdant une particulière affinité vis-à-vis des métaux et des alcalino-terreux, c'est-à-dire des ions positifs et trivalents.

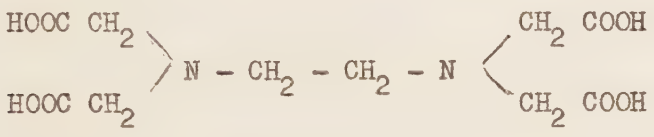
Ils captent ces derniers en formant un complexe établi, et au cours de cette captation un phénomène de cyclisation se produit qui fait perdre à l'élément capté ses propriétés ioniques. Ce complexe non toxique et dénué d'activité chimique ou métabolique, est soluble et s'élimine facilement par les urines.

Une série de médicaments ont été ainsi expérimentés :

- le Versénate de calcium disodique (Ca E.D.T.A. Na_2) : acide éthyline diamino-tétracétique
- le Versonal : triacétate-N-hydroxy-éthyl-éthylène-diamine disodique,
- le di-éthylène-triamine-penta-acétate (Ca D.T.P.A.) ;
- le ß ß-di-méthyl-cystine ou pénicillamine.

1 - Le (Ca E.D.T.A.) a été essayé sur une grande échelle. L'effet de ce chélateur a été diversement apprécié, notamment dans le traitement de l'hémochromatose où il serait capable d'entraîner quelques troubles sans offrir, en contrepartie, l'assurance d'une élimination minime de fer assez importante pour lui donner beaucoup d'intérêt.

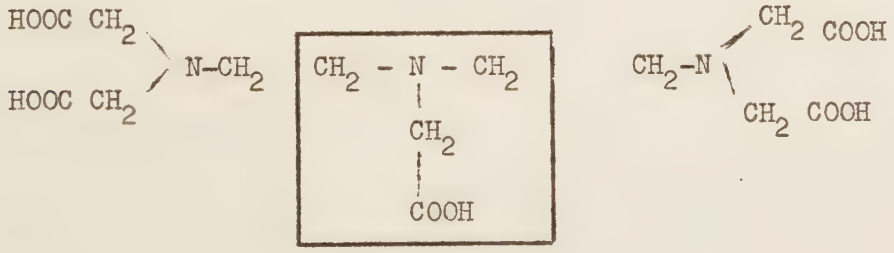
2 - Le Versénonl, donnerait de meilleurs résultats.



E.D.T.A.

3 - Le calcium trisodium diéthylène triamine-penta acétique (Ca D.T.P.A.) est un chélateur assez voisin.

(D.T.P.A.)



C'est avant tout un bon chélateur des radio-éléments (plutonium, yttrium, etc...). Mais il donnerait aussi des complexes métalliques très stables avec plusieurs métaux lourds tels que le manganèse et le plomb.

En ce qui concerne le fer, FAHEY et collaborateurs ont obtenu chez un hémochromatique et un sujet atteint de sidérose transfusionnelle des sidéruries de 30 à 40 mg. après perfusion I.V. de 2,5 à 4 g. de médicament. HEIMEYER et

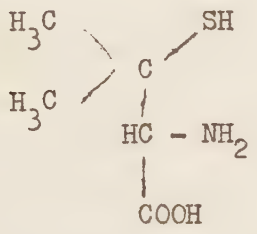
WOHLER ont trouvé un résultat analogue avec une hypersidérémie importante dans les heures qui suivaient chaque injection.

ALBAHARY et collaborateurs n'ont pas trouvé des résultats satisfaisants ; d'autre part, les doses fortes et répétées ne semblent pas être inoffensives ; il y aurait surtout le risque des troubles rénaux et de déperdition prolongée en ions métalliques indispensables (Mn, Zn).

4 - La β β= diméthyl-cystémie ou pénicillamine est un acide aminé soufré qui a surtout été employé comme éliminateur d'argent dans le traitement de l'hydrargyrisme et de cuivre dans la maladie de WILSON.

Dans les surcharges ferriques, les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants. Cependant ALBAHARRY a constaté, après l'ingestion de trois cachets par jour de 0,50 de Pénicillamine, une augmentation de la sidérurie.

Pénicillamine



L'utilisation prolongée du médicament peut avoir des inconvénients. En effet le médicament est sans toxicité, mais il élimine des oligo-éléments métalliques utiles.

B - LA DESFERRIOXAMINE B. -

En 1960, BICKEL et ses collaborateurs isolent à partir des cultures de streptomyces grisens, un nouvel antibiotique contenant du fer : la Ferrimycine A, ainsi qu'un produit de fermentation de la Ferrimycine, se comportant comme un antagoniste de cette dernière et contenant aussi du fer dans sa molécule.

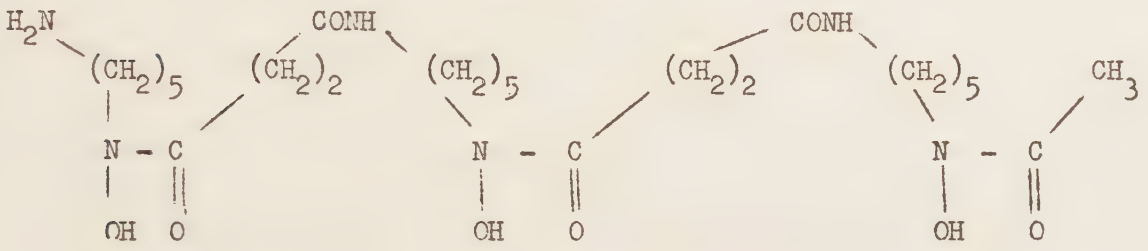
La Ferrioxamine fut essayée dans les anémies ferriprimes mais vite abandonnée : rapidement et presque complètement éliminée par le rein, elle ne cède pas son fer à l'organisme.

Si d'autre part on lui enlève son fer, on obtient une substance qui a été appelée Desferrioaxamine B (pour la commodité on la désigne par le signe DF), particulièrement avide de fer, in vitro et in vivo ; comme l'a montré l'expérimentation animale et confirmé l'essai clinique, la D.F. est capable de capter le fer de l'organisme et d'en provoquer l'élimination rénale sous forme de Ferrioxamine.

Propriétés physico-chimiques

La D.F. base, possède trois groupements acide hydroxamique.

Desferrioxamine B

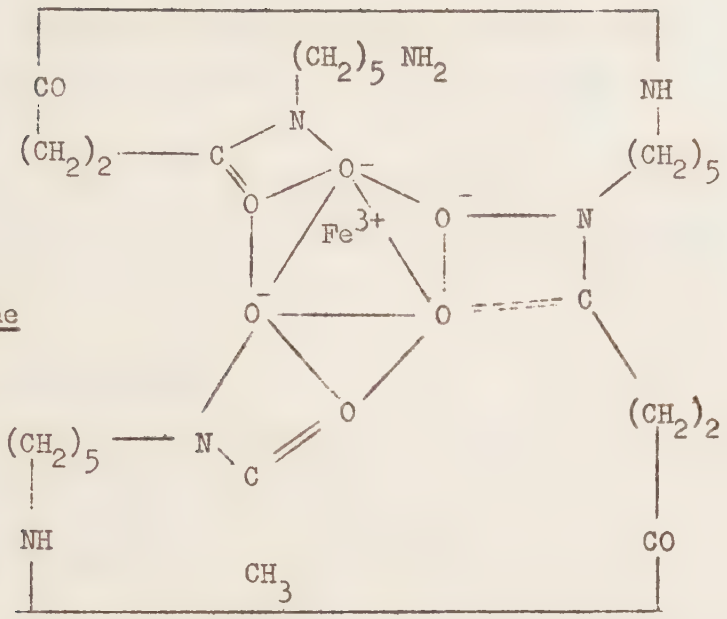


C'est une base faible cristallisée, in color peu soluble dans l'eau, donnant des sels solubles dans l'eau, chlorhydrate (D.F.H.Cl), Méthane sulfonate (D.F.M).

Captation de fer.

Grâce à ses trois groupements hydroxamiques, la D.F. capte l'atome de fer trivalent qui se trouve ainsi enfoui dans une enveloppe organique. De ce "peloton" émerge un groupement aminé permettant la formation de sels, ce qui procure au complexe une bonne solubilité. (La D.F. peut fixer théoriquement 81,5 % de son poids de fer ferrique ainsi le fer sera éliminé par les urines sous forme de Ferrioxamine B (de couleur rouge, de faible dimension moléculaire et de poids moléculaire de 613 ; solubilité dans l'eau supérieure à 24 %) qui passe facilement à travers le filtre rénal.

En ce qui concerne l'affinité pour le fer, si on compare les trois chélateurs E.D.T.A., D.T.P.A. et D.F., on constate que c'est la D.F. qui manifeste la plus grande affinité ; le D.T.P.A. cependant possède une activité proche mais qui ne s'adresse pas spécialement au fer.



Ferroxamine

Constantes de stabilité

comparées de trois chélateurs pour différents métaux

Métal	D.F.	E.D.T.A.	D.T.P.A.
Magnésium ++	10^4	10^2	10^2
Calcium ++	10^2	10^{11}	10^{10}
Stronvium ++	10	10^2	10^{10}
Cobalt ++	10^{11}	10^{16}	10^{19}
Nickel ++	10^{10}	10^{19}	10^{20}
Manganèse ++		10^{14}	10^{15}
Cadmium ++	10^8	10^{16}	
Zinc ++	10^{11}	10^{16}	
Fer +++	10^{31}	10^{25}	10^{29}

La D.F. présente la constante de stabilité la plus faible à l'égard des autres métaux, particulièrement vis-à-vis du calcium, dont l'importance biologique est primordiale.

On pourra parler de la quasi-spécificité de la D.F. pour le fer ferrique, ce qui se traduira au point de vue thérapeutique par l'absence d'action secondaire, par exemple l'absence d'hypocalcémie.

Mécanisme d'action in vivo.

Un problème se pose maintenant : quelle fraction du fer de l'organisme sera captée par la D.F. ?

1 - Fer circulant.

La majorité du fer circulant est représentée par celui de l'hémoglobine, mais il est trop solidement lié au noyau porphyrinique pour que la D.F. soit capable de l'en détacher. Le fer du sérum est transporté par la sidérophilline et c'est ce fer qui sera capté par la D.F., ce qui est très facile à montrer grâce au fer radioactif.

2 - Dépôts de fer

L'action de la D.F. sur le fer de stockage est plus difficile à étudier et les résultats obtenus sont souvent contradictoires. Il est certain que la D.F. est capable de mobiliser le fer des dépôts ; l'injection de D.F. provoque une augmentation du taux de fer sérique, mais nous ne savons pas si ce fer a été cédé par la ferritine ou l'hémosidérine, ou par les deux.

Effet sur la sidérémie.

Sous l'effet de la D.F. on observe une augmentation de la sidérémie qu'on peut attribuer à la formation de ferrioxamine ; la dialyse permet en effet de retirer du sérum le complexe acide hydroxamique fer, alors que les taux qu'on peut trouver pour le fer de la transférine sont beaucoup plus faibles (WOHLER).

Les résultats de la sidérémie publiés par différents auteurs sont très divergents et montrent en général des variations au cours de la journée, ce qui rend infidèle le dosage de la sidérémie comme test de l'efficacité de la D.F.

Effet sur la sidérurie

La sidérurie provoquée par la D.F. est variable d'un malade à l'autre et chez un même sujet, suivant le stade évolutif de l'affection et le degré de surcharge ferrique et sa nature ; en moyenne elle est de l'ordre de 15 à 20 mg. jusqu'à maximum de 50 mg. par jour (ALBAHARY), chez le sujet témoin 3 mg. par jour. L'action de D.F. est beaucoup moins marquée quand on a affaire à une sclérose hépatique assez importante ; les malades, soignés par des saignées répétées depuis longtemps, se montrent plus résistants à l'action de D.F. Ici intervient la notion du stock de fer mobilisable, que l'on peut déterminer par des méthodes isotopiques et d'après CAROLI, tout se passe comme si les saignées avaient épuisé le stock de fer aisément mobilisable.

Selon les expériences de différents auteurs, l'administration de la D.F. chez les sujets normaux, chez qui il n'y a pas de surcharge ferrique pathologique, n'entraîne pas d'augmentation notable de la sidérurie, (jusqu'à 3 mg. par jour au maximum), alors que la sidérurie serait beaucoup plus importante s'il y avait une surcharge ferrique pathologique.

On peut penser donc que l'augmentation de la sidérurie après administration de D.F. est le signe probant d'une surcharge ferrique et il est possible d'utiliser la D.F. comme test diagnostic de surcharge morticole.

Il semble qu'un taux supérieur à 3 mg. par 24 heures, après injection I.V. de 1.500 mg. de D.F., soit le signe d'une surcharge ferrique (VACHON).

Effet sur l'état général et la pigmentation.

Les résultats publiés par de nombreux auteurs, montrent une amélioration de l'état général et une diminution de la pigmentation cutanée ; WOHLER pense que la D.F. favorise les processus oxydatifs.

Effet sur le diabète et la cirrhose.

Les résultats obtenus sont très variables selon les auteurs ; d'après certains il y aurait une diminution de besoin en insuline et une régression de l'hépatomégalie et surtout un ramollissement hépatique (WOHLER), d'après d'autres il n'y aurait pas d'effet remarquable (ALBAHARY).

La prescription de la desferrioxamine.

Les dérivés solubles de D.F. sont le chlorhydrate (D.F.H.Cl.) et le méthane sulfonate (D.F.M.), préférable puisqu'il est quatre fois plus soluble dans l'eau.

La D.F. est utilisée par voie I.V. ou en perfusion I.V. ou bien par voie I.M. ; d'après les expériences de différents auteurs, l'efficacité de la D.F. est comparable par voie I.V. et I.M. ; le dosage de sidérurie dans les heures qui suivent l'injection I.M. de D.F. montre que l'élimination de ferrioxamine est maximum dans les douze premières heures ; or il est logique de prescrire le médicament en deux injections journalières ; cependant l'administration en une fois ne diminue pas assez la sidérurie pour refuser aux malades cette commodité (ALBAHARY).

Il semble que la dose nécessaire soit à l'ordre d'un gramme de D.F.M. par jour, les doses inférieures ne donnent en général que des réponses incomplètes et les doses supérieures n'augmentent pas la sidérurie d'une façon notable.

Tout semble se passer comme s'il existait un rythme maximum d'élimination quotidienne de ferrioxamine qu'une sollicitation plus vive n'augmente pas. Cela ne dépendrait pas de la filtration rénale, qui est aisée ; mais des ressources de l'organisme en fer protidique mobilisable.

Le traitement d'entretien doit être envisagé de telle sorte qu'il ne lasse pas la patience du malade, un traitement de cinq jours sur sept, de 10 jours sur 15 paraît raisonnable.

La sidérurie varie souvent d'un jour à l'autre et d'une cure à l'autre, chez un même sujet et sans justification, or un dosage quotidien, pratiquement impossible, est le seul moyen pour donner une opinion précise de la quantité de fer éliminée ; en pratique on peut se borner à un dosage de sidérurie par exemple tous les 15 jours.

Dans l'ensemble, on a l'impression que la sidérurie diminue à la longue.

En tout cas et surtout au début du traitement si l'administration du chélateur n'arrive pas, dès la première année du traitement, à éliminer de l'organisme plus de 15 mg. de fer par jour, il est préférable d'abandonner la D.F. pour les soustractions de sang qui sont capables d'éliminer une quantité de fer

à peu près double, par une saignée hebdomadaire d'environ 500 cc.

Toxicité de la D.F.

Dans l'ensemble, on peut dire que la tolérance à la D.F. est assez bonne, et parmi les nombreux malades qui ont reçu un traitement par la D.F., on n'a pas signalé des signes d'intolérance ou d'accidents, sauf une complication sérieuse qui a été rapportée par MANN et MAILER ; il s'agit d'une hémorragie massive avec effondrement des plaquettes et issue fatale chez un malade atteint d'hémochromatose secondaire alcoolique.

D'autre part, tout danger d'hypochromie médicamenteuse est exclue, puisque la D.F. ne peut prendre son fer à l'hémoglobine même après hémolyse ; en outre, il n'y a pratiquement pas de risque de chélation des oligo éléments et le métabolisme de calcium n'est pratiquement pas influencé.

Association de la D.F. avec des saignées au D.T.P.A.

L'association de la D.F. avec les saignées n'est pas préconisée, puisqu'il semble que les saignées diminuent l'effet des chélateurs, plus encore semble-t-il celui de la D.F. que celui du D.T.P.A.

Le D.T.P.A. est assez employé aux U.S.A. depuis deux ou trois ans ; il est administré en perfusion de 1 à 4 g. par jour ou bien par voie I.M. en quantités analogues par courtes cures régulièrement répétées. Les auteurs américains ont signalé des sidéruries dépassant parfois 100 mg. par jour ; les expériences faites en France par ALBAHARY, ne confirment pas les résultats obtenus par les auteurs américains.

A noter que l'action chélatrice du D.T.P.A. ne s'adresse pas spécifiquement au fer et qu'il chélate simultanément d'autres métaux. Pour pallier ces risques, il vaut mieux prescrire des cures discontinues de D.T.P.A., comme pour le Ca E.D.T.A., séparées par périodes de repos équivalentes.

Cependant, dans les cas où, on observe une sensibilité supérieure au D.T.P.A. qu'à la D.F., l'association des deux médicaments est conseillée ; par exemple quatre injections hebdomadaires de 1 g. de D.F.M. et deux injections hebdomadaires de 1 g. de D.T.P.A. tantôt par voie I.V., tantôt par voie I.M.

Dans les cas où il y a une sensibilité supérieure à la D.F. au D.T.P.A., l'association des deux médicaments ne paraît pas nécessaire, mais au bout d'un certain temps les choses peuvent changer et il sera alors temps de modifier l'attitude thérapeutique.

En ce qui concerne l'évolution ultérieure des hémochromatoses soignées par des saignées ou par les chélateurs, il n'y a pas assez de documents pour avoir une opinion précise, mais la persistance de dysmétabolise qui est à l'origine de surcharge ferrique et sidérose tissulaire fait penser que les résultats obtenus seraient provisoires, en effet, la mesure de l'absorption du fer radioactif montre la persistance de l'augmentation pathologique de l'absorption intestinale de fer après le traitement éliminatoire de surcharge ferrique, or la nécessité d'une surveillance assez régulière et la réascension progressive de la sidérémie indique la reprise d'un traitement destiné à prévenir la reconstitution de la sidérose tissulaire.

II - LES REGIMES "FERRIPRIVES" ET LES MEDICATIONS DESTINES A REDUIRE L'ABSORPTION INTESTINALE DE FER. -

L'augmentation de l'absorption intestinale de fer est une notion théorique capitale mais il est très difficile de préciser la valeur pratique des régimes ferriprives.

Il est cependant facile de réduire, voir supprimer, tout en conservant une alimentation variée et équilibrée, ceux qui contiennent une quantité importante de fer : bouillons de viande, et abats, levures et germes de blé, jaunes d'oeufs, cresson, épinard, pois, persil, endives et tous les légumes secs. On peut, au contraire, prescrire l'usage d'aliments tels que le lait, la levure, la crème, le blanc d'oeuf, les légumes frais (sauf ceux énumérés ci-dessus qui contiennent une quantité importante de fer).

Le pain et les pâtes alimentaires et surtout les viandes contiennent une quantité non négligeable de fer ; en réduisant l'usage alimentaire des viandes, pour assurer une ration protidique suffisante on peut prescrire le lait, le fromage, le blanc d'oeuf et le poisson.

A noter que le fer d'origine végétale est assimilable dans une proportion qui atteint 80 à 100 % alors que le fer d'origine animale l'est beaucoup moins.

Le vin et surtout le vin rouge contient une quantité assez importante de fer (20 à 30 mg. par litre), les autres boissons alcoolisées en contiennent mais en quantité beaucoup moindre.

Médications

FINCH et collaborateurs en nourrissant des rats avec du gruau de maïs très pauvre en phosphore ont pu réaliser une hémochromatose nutritionnelle ; par contre l'administration de phosphate réduit l'absorption du fer ; il pourrait donc être intéressant de prescrire du phosphate de chaux ou de phytine ; d'autre part l'hydrate d'alumine en élevant le pH du contenu duodénal, maintient le fer alimentaire sous sa forme ferrique plus difficilement absorbable que la forme ferreuse.

La desferrioxamine utilisée per os pourrait aussi chélater le fer alimentaire et empêcher son absorption intestinale, mais dans l'ensemble, l'efficacité des médicaments destinés à réduire l'absorption intestinale de fer n'a pas été prouvée, dans le traitement de l'hémochromatose ; par contre l'administration per os d'une quantité importante de desferrioxamine dans les intoxications martiales aiguës offre un intérêt incontestable.

III - LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE. -

En dehors de l'élimination de la surcharge ferrique, il convient d'instituer le traitement symptomatique ou palliatif des grands symptômes de la maladie ; ainsi le traitement habituel des cirrhoses, quoi qu'il n'existe aucun traitement capable de modifier de façon utile l'état hépatique des cirrhoses pigmentaires, l'insulinothérapie en cas de diabète et le traitement opothérapique et hormonal pour le syndrome endocrinien.

Les injections de Propionate de testostérone à la dose de 25 à 50 mg. par semaine ont été conseillées dès 1944 par de GENNES, MAHOUDEAU et BRICAIRE, on peut utiliser aussi une injection mensuelle de 100 à 200 mg. d'androgène à effet retard. Tous les auteurs sont d'accord sur l'effet remarquable du traitement hormonal sur l'état général et sur l'asthénie.

L'effet sur la fonction génitale et les caractères sexuels secondaires est beaucoup plus inconstant.

L'administration de gonadotrophine chorionique est basée sur la notion d'une insuffisance gonadique d'origine hypophysaire. Elle a été conseillée à la dose de 1.500 à 5.000 unités par jour pendant plusieurs semaines ; certains auteurs ont observé une action comparable et même supérieure à celle de la testostérone.

L'asthénie importante, l'hypotension, la mélanodermie et la diminution des 17 cétostéroïdes ont conduit à incriminer une participation des surrénales au syndrome polyglandulaire de l'hémochromatose ; en effet les différentes expériences montrent un déficit fonctionnel des glandes surrénales ; ainsi un traitement à base de désoxycorticostérone pourrait être utile, mais des oedèmes ont été signalés par ce traitement.

La cortisone et ses dérivés sont en général contre indiqués ; en effet le syndrome hydropigène n'existe pas dans l'hémochromatose (sauf en cas de sidérose secondaire à une cirrhose alcoolique décompensée) et rien ne justifie, à titre dimétique, des corticoïdes, dont l'effet hyperglycémiant peut, au contraire, être nuisible en provoquant un diabète chez ces malades dont l'équilibre glycémique est fragile.

Cependant, certains auteurs ont obtenu des résultats satisfaisants et paradoxalement même l'amélioration d'un diabète au cours de l'hémochromatose par un traitement de Δ cortisone.

L'amélioration d'un cas de diabète insulino-résistant, traité par A.C.T.H., signalé par UHRY, MARCEL et COHEN, pourrait être attribuée à l'action immunologique de l'A.C.T.H. qui s'opposerait à la formation d'anticorps anti-insuliniques responsables de l'insulino-résistance.

Les signes cliniques d'insuffisance thyroïdienne sont très rares, quoi qu'il y ait presque toujours une surcharge ferrique de la glande, et ne nécessitent pas, en général, un traitement d'opothérapie thyroïdienne.

DE GENNES n'a jamais obtenu des résultats satisfaisants par le traitement opothérapique hypophysaire.

En ce qui concerne l'effet des soustractions sanguines sur le syndrome cardiaque de l'hémochromatose, tous les auteurs ne sont pas de même avis ; pour

certains les signes cliniques ou électrocardiographiques d'une atteinte myocardique constituent une contre indication au traitement par les soustractions sanguines, mais d'autres auteurs ont obtenu des améliorations au cours des cardiopathies hémochromatosiques par des phlébotomies.

L'action des chélateurs trouve une bonne indication au cours des insuffisances cardiaques hémochromatiques, ainsi on pourra éviter le déséquilibre hémodynamique des saignées.

oOo

N O S C O N S T A T A T I O N S

A PROPOS DE 3 OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1. -

Monsieur MAS... âgé de 35 ans.

Antécédents familiaux, père décédé à 35 ans par accident aurait eu un teint gris foncé, mais on n'a pas fait le diagnostic symptôme révélateur, hépatomégalie, découverte lors d'un examen pour intervention chirurgicale au niveau du genou (accident du travail.)

Le malade entre dans le Service pour la première fois le 3 octobre 1962 pour un bilan afin de préciser la cause de cette hépatomégalie, l'examen clinique montre :

- Une pigmentation cutanée gris brun à reflet métallique plus accentuée au niveau des parties découvertes, mains, visage, etc...

- Hépatomégalie considérable +++, foie régulier, de consistance dure, surface lisse, pas de douleurs ni spontanées, ni à la palpation, pas de troubles digestifs.

On note une tachycardie régulière à 100, T.A. : 15/8, pas de signes cliniques de diabète ni hypogonadisme.

Bilan Hépatique.

B.S.P. = normal, tests de floculation peu perturbés, électrophorèse = normal, rapport cholestérol T/E = 0/60.

Bilan diabétique : pas de glycosurie, glycémie 0,87 g./lit. Glycémie provoquée : retour à la glycémie de départ au bout de 1 h. 20, triangle d'hyperglycémie 0,32 donc presque normal.

Bilan hématologique :

Fer sérique 240 gamma/100 ml., coëfficient de saturation de la transferrine 0/7

Bilan endocrinien :

Test à l'A.C.T.H., résultat par 24 heures :

Volume urinaire	: avant A.C.T.H.	: 2.650 cc.
	après A.C.T.H.	: 2.700 cc.
Créatinine	: avant "	: 1,14 g.
	après "	: 1,68 g.
17 cétostéroïdes	: avant "	: 5,5 mg.
	après "	: 12 mg.
17 hydroxycorticoïde	: avant "	: 4,5 mg.
	après "	: 35 mg.

donc taux de base faibles surtout pour les 17 CS, augmentation normale des 17 CS, un peu forte de 17 OHCS après A.C.T.H.

Bilan cardiaque :

Pouls 90, T.A. 15/8, ombre cardiaque à la radio = normale, E.C.G. = normal.

Deuxième hospitalisation du 20 novembre 1964 au 19 janvier 1965.

Malade rentré dans le Service à l'occasion de douleurs assez vives au niveau de l'hypochondre droite, on note une dyspnée d'effort d'effort d'apparition assez récente (inexistante lors de la première hospitalisation) examen clinique ; même aspect que lors de la première hospitalisation, pigmentation accentuée, hépatomégalie accentuée.

Bilan hépatique :

Tests de floculation assez perturbé, B.S.P. = normal, électrophorèse : AL. 50,7/globuline alpha$_1$ 3,1 % alpha$_2$ 15,9 Bêta 9,2 %, gamma 21,6 % rapport cholestérol t/e 0,67.

Bilan diabétique :

Glycosurie trace de sucre, glycémie 1,63 g. glycémie provoquée : flèche 1,38, glycémie reste à 2 g. sans changement notable à partir de la deuxième heure.

Bilan hématologique :

Fer sérique 280 gamma

Sidérurie : 1,5 mg./litre, 2,25 mg./24 heures.

Ponction-biopsie hépatique montre une fibrose très dense avec les dépôts d'hémosidérine extrêmement abondants.

Bilan endocrinien :

Test à l'A.C.T.H., résultat par 24 heures :

	Avant A.C.T.H.	Après A.C.T.H.
Volume urinaire nL	2.500	2.575
Créatinine g.	1,05	1,14
17 Cétostéroïde mg.	2	7,5
17 Hydroxycorticoïde mg.	2,5	20,5

Bien que les taux de base soient très faibles la réponse à l'A.C.T.H. est normale.

Bilan cardiaque

Pouls à 120, T.A. 13/8, augmentation de l'ombre cardiaque à la radio, léger oedème malléolaire malgré une bonne diurèse.

On institue un traitement par (DF.M) 500 mg., matin et soir en plus digitaline, diurétique et propanate de testostérone.

La sidérurie était à 2,25 mg./24 heures au départ, monte à 11,5 mg. après 15 jours de traitement et à 22 mg./litre au bout d'un mois, malade sorti sur demande, on lui a conseillé de continuer son traitement de DF.M.

Troisième hospitalisation du 3 mars 1965 au 21 avril 1965.

Après sa sortie, le malade n'avait pas continué son traitement, il rentre dans un coma vigile, très cyanosé, dyspnée importante ; et une glycémie à 6,28 g., quelques minutes après son entrée, il fait une crise convulsive, donc il s'agissait d'un état très grave avec coma d'origine vraisemblablement mixte à la fois diabétique et hépatique.

Après le traitement d'urgence, arginine IV, cédilanide, hémisuccinate d'hydrocortisone, diurétique, l'état général s'améliore, tachyarythmie disparaît.

On reprend le traitement par D.F.M. d'abord à la dose de 1 g. puis 1,50 par 24 heures, diurèse augmentée d'une façon considérable, les dosages effectués à 15 jours d'intervalle montrent 10,8 g./24 heures, 22 mg./24 heures, 47,5 mg./24 heures et 34,7 mg./24 heures.

Malade sorti sur sa demande, à la sortie on note, assez bon état général, pigmentation moins foncée qu'à l'entrée, diabète équilibré avec 15 unités insuline ordinaire et 10 unités I.P.Z.

Malade décédé quelques mois après sa sortie en ville par coma diabétique.

oOo

OBSERVATION N° 2 : -

Monsieur DEM... âgé de 48 ans, sans antécédent pathologique notable, vient dans le Service le 23 octobre 1965 dans un état impressionnant de gravité avec demi-collapsus, cyanose extrême, teint noirâtre, paraissant moribond. On trouve des signes électriques d'ischémie-lésion sous-épicardique postérieur, il avait une défaillance cardiaque très grave dont on a fini par le remonter après avoir en plusieurs jours un pronostic fatal.

Après amélioration de son état général et compensation relative de sa défaillance cardiaque il persistait un teint noirâtre de tout le corps prédominant aux mains et au visage, d'autre part, il présentait une hépatomégalie assez importante, le foie de consistance très dure, devant ce tableau, on demande le dosage de fer sérique qui était à 262 gamma/ml., ponction-biopsie hépatique confirme le diagnostic de l'hémochromatose. Bilan hépatique ne montre pas grande perturbation de fonction hépatique.

Bilan diabétique : glycémie à 1,13 g./litre, pas de glycosurie, épreuve de glycémie provoquée montre une légère distension du triangle hyperglycémique.

On met en cours un traitement de 1 g. de D.F.M. par jour en I.M. (en raison de défaillance cardiaque et par mesure de prudence on s'abstient des saignées).

A la sortie, la sidérémie est à 320 gamma/100 ml. et la sidérurie à 16 mg./24 heures, on conseille au malade un traitement de 1 g. de D.F.M. par jour et de continuer son traitement digitalique et diurétique discontinu.

Deuxième hospitalisation du 10 janvier 1962 au 20 janvier 1966, malade rentré dans le Service pour un bilan.

Bilan cardiaque.

Radiographie montre un coeur un peu gros, opacité vasculaire para-hilaire et basale, cliniquement pas de signe d'insuffisance cardiaque, tout au moins chez un sujet au traitement et repos complet, fer sérique à 274 gamma/100 ml., la sidérurie 34 mg./24 heures, bilan hépatique et diabétique pas de changement

notable, il existe une amélioration de l'état général et de la pigmentation. On peut se demander si cet épisode de défaillance cardiaque avec des signes d'ischémie - lésion sous péri-cardiaque n'était pas lié à une thrombose coronarienne indépendante de l'hémochromatose dont le sujet est atteint, ou bien on peut penser à une relation avec cette dernière.

oOo

OBSERVATION N° 3. -

Monsieur BER... 53 ans.

Antécédents familiaux, père décédé, semble-t-il qu'il avait un teint très foncé mais il n'y a pas de diagnostic.

Malade entré dans le Service le 3 avril 1963 pour dyspnée, cyanose et douleurs abdominales à prédominance épigastrique et au niveau de l'hypochondre droit.

Examen clinique montre une forte pigmentation de la peau, une hépatomégalie de consistance assez dure, léger oedème des M.I.

Tachycardie à 120, bruit de galop, T.A. 9/5, dyspnée et cyanose, traitement tonicardiaque et diurétique amène une légère amélioration, les tests de fonction hépatique un peu perturbés, glycémie à 1,30 avec nette augmentation de triangle de l'hyperglycémie provoquée sans glycosurie fer sérique à 240 gamma, on n'a pas pu faire les examens complémentaires car le malade qui présentait de nouveau un épisode de défaillance cardiaque aiguë est repris par sa famille.

oOo

C O N C L U S I O N S

Sous le terme d'Hémochromatose, on décrit les infiltrations des pigments ferriques dans les différents viscères avec prédominance hépatique, accompagnées d'une sclérose plus ou moins importante et parfois de lésions cellulaires (sidéronécrose).

On distingue deux groupes d'hémochromatose :

- Les hémochromatoses idiopathiques ayant un caractère héréditaire,

- les hémochromatoses secondaires (post-transfusionnelles, au cours des anémies, des hémolyses, des apports ferriques démesurés, des dénutritions et de l'alcoolisme).

En effet, ni cliniquement, ni biologiquement, ni anatomiquement, il n'existe de frontière tranchée entre l'hémochromatose primitive et secondaire, si ce n'est que l'hémochromatose idiopathique présente des caractères congénitaux et familiaux ; l'affection se révèle souvent chez les sujets jeunes et surtout, dans les formes supposées homozygotes, dans l'enfance ; d'autre part on ne peut pas trouver une étiologie précise contrairement aux formes secondaires dont l'étiologie est souvent évidente ; cependant il existe certains cas où il est impossible d'affirmer de quelle variété il s'agit.

II

Depuis les travaux de SHELDEN, l'hémochromatose idiopathique est considérée comme une affection congénitale et de nombreux travaux ont été effectués pour mettre en valeur ce caractère familial et définir le mode de transmission génétique de la maladie, notamment les travaux de JAHOUSON et FEREY portant sur 36 membres de trois générations d'une famille.

DEVISAN, MORGAN et BOTHWELL ont tous pu mettre en évidence des anomalies, le plus souvent dans la fratrie, parfois chez un fils. Les travaux de DREYFUS et SCHAPIRA, DEBRE, LAMY et collaborateurs portant sur 161 descendants directs des sujets atteints d'hémochromatose ont amené à la conclusion d'une transmission dominante, sinon de la maladie, du moins de la tare portant sur le métabolisme de fer (les malades seraient homozygotes et les hétérozygotes présenteraient seulement une anomalie de métabolisme de fer).

Sur ces notions tous les auteurs ne sont pas du même avis ; pour certains il y aurait une hérédité dominante et pour d'autres une hérédité intermédiaire, mais de toutes façons, il faut noter que l'anomalie du métabolisme du fer serait dominante.

III

Les différents tests biologiques montrent les perturbations du métabolisme de fer chez les sujets atteints d'hémochromatose. L'augmentation de sidérémie est considérable, elle peut atteindre les chiffres de 220 à 300 g. pour 100 ml. de sang (normalement entre 120 et 130 g.), mais cette augmentation s'observe également au cours de certaines anémies et hépatites aiguës. L'élévation importante du coëfficient de saturation de la transferrine (normalement de 0,35 à 0,40, peut atteindre au cours de l'hémochromatose 0,80 et même 1,00) est le test le plus fidèle de l'hémochromatose.

L'épreuve de surcharge ferrique par voie orale montre une courbe assez haute en plateau, alors que par voie intraveineuse il existe une chute rapide de la sidérémie due à l'absence de protéine fixatrice dans le sang.

L'absorption de fer radioactif est en général augmentée, l'utilisation du fer est normale et il n'y a pas de troubles d'hématopoïèse, le temps de

renouvellement du fer plasmatique est un peu ralenti par contre la quantité renouvelée chaque jour est augmentée.

L'élimination de fer et épreuve de sidérurie provoquée chez le sujet normal est minime (de 0,1 à 0,5 mg. par 24 heures), chez les hémochromatosiques, l'élimination spontanée de fer est très faible (jusqu'à 1 mg. par 24 heures) alors que sous l'action des chélateurs, elle peut atteindre des chiffres considérables (de 10 à 20 mg. par 24 heures et parfois même 50 mg. ou davantage après une injection intraveineuse de 1 g. de Desferrioxamine) chez le sujet normal la même dose de chélateur n'entraîne qu'une légère augmentation de sidérurie de 1 à 3 mg., par 24 heures, d'où l'intérêt de cette épreuve pour montrer les dépôts ferriques mobilisables au cours de l'hémochromatose.

Sur le plan anatomique, on procède d'habitude à la ponction-biopsie hépatique qui montre une surcharge plus ou moins intense des pigments ferriques dans les cellules de parenchyme hépatique et à un stade plus avancé atteinte des cellules de KUPFFER (classiquement dans les hémochromatoses secondaires les dépôts ferriques se forment d'abord au niveau des cellules de KUPFFER).

A cette sidérose s'associe une sclérose, d'abord insulaire et périlobaire qui finit par morceler le parenchyme et à laquelle s'ajoute parfois des infiltrations lymphocytaires.

La biopsie gastrique est un test fidèle mais plus difficile à pratiquer, plus accessoirement on pratique une biopsie cutanée ou une ponction sternale.

IV

L'importance du rôle du fer dans la genèse des troubles cliniques et biologiques au cours de l'hémochromatose est connue depuis longtemps ; on sait qu'il y a une accumulation importante de fer dans l'organisme et que l'élimination spontanée de fer est minime, aussi bien chez le sujet normal que chez les sujets atteints d'hémochromatose, or c'est l'absorption intestinale de fer qui est augmentée d'une façon considérable alors que normalement la limitation spontanée de l'absorption empêche la surcharge de l'organisme en fer, cette dernière étant perturbée dans l'hémochromatose mais le mécanisme est assez obscur.

Le fer est transporté dans le sang normalement étant lié à un Bêta-globuline spécifique : la transferrine ou sidérophilline ; les caractères qualitatifs de cette dernière ne semblent pas être changés au cours de l'hémochromatose mais le fer pourrait être transporté par d'autres moyens, en particulier par l'albumine.

Le processus de mise en réserve est perturbé, on a décrit deux pigments la ferritine de structure chimique bien définie, c'est la protéine de réserve normale et l'hémosidérine de structure chimique très compliquée.

L'hypothèse la plus valable au sujet des modifications du métabolisme de la ferritine est celle de JACOB et MONOD concernant le gêne régulateur.

Dans cette hypothèse, la régulation de la biosynthèse de la ferritine serait génétiquement déviée et il en résulterait la production de l'hémosidérine.

V

Les dépôts ferriques intéressent les cellules immédiatement au contact du sang (réticulum baigné par le sang), les tissus conjonctifs et accessoirement les autres tissus mésenchymateux, les cellules parenchymateuses plus ou moins spécialisées.

Dans le tissu conjonctif des différents organes surtout le foie, le pancréas, les poumons et les ganglions on trouve de nombreux sidérophages provenant d'habitude de fibrolastes ou histiocytes ou macrophages ayant phagocyté les cellules parenchymateuses bourrées de pigments et secondairement nécrosées ; assez rarement on trouve une imprégnation de la substance intercellulaire ; la surcharge ferrique des autres tissus mésenchymateux est beaucoup moins constante.

Dans les tissus parenchymateux, les dépôts ferriques se forment uniquement dans les épithéliums glandulaires, les épithéliums de revêtement et les tissus nerveux sont indemnes.

Les organes les plus atteints sont : le foie, le pancréas, les glandes salivaires et annexes des muqueuses (parmi les glandes exocrines) ; les testicules, thyroïdes, parathyroïdes, cortico-surrénales, hypophyse et tissu insulaire sont plus ou moins atteints.

Au niveau des testicules l'importance des altérations dégénératives contraste avec la discrétion de la surcharge portant plus souvent sur le conjonctif et plus rarement sur les cellules de SERTOLI et LEYDIG.

Cependant les lésions dégénératives sont nettes : raréfaction de la lignée séminale, puis des cellules de LEYDIG et SERTOLI avec épaississement de la paroi tubulaire aboutissant à une sclérose plus ou moins massive. La surcharge ferrique n'est pas trop gênante pour le fonctionnement cellulaire lorsqu'elle n'est pas trop intense, mais à un stade plus avancé elle provoque la sidéro-nécrose et une fibrose plus ou moins dense qui gêne le fonctionnement des cellules parenchymateuses qui sont restées moins atteintes.

D'autre part il y a une tentative de régénération qui aboutit à la formation des nodules de régénération qui sont parfois à l'origine d'une cancérisation (fréquence relative des endo-cancers hépatiques).

VI

La pigmentation est un symptôme constant, son apparition est souvent progressive. Cette pigmentation est liée à un dépôt de mélanine dans les couches profondes de l'épiderme et à un dépôt d'hémosidérine dans les glandes sudoripares, les parois des vaisseaux du derme et les glandes sébacées.

L'hépatomégalie est un signe souvent révélateur, il s'agit d'une hépatomégalie régulière de consistance dure, la tolérance est remarquable, l'ictère, ascite, circulation collatérale et hémorragies digestives sont rares et s'observent surtout en cas d'association avec l'intoxication alcoolique, les douleurs abdominales d'un aspect très variable sont fréquentes.

Le diabète et les troubles glucidiques ont une importance particulière, un fait qui mérite d'attirer l'attention est le problème de l'insulino-résistance rencontrée au cours des hématochromatoses. La cause réelle de cet état n'est pas encore élucidée, certains auteurs pensent qu'il s'agit d'un processus de formation d'anticorps anti-insuliniques et pour d'autres, c'est la présence dans le sérum et les tissus d'autres substances s'opposant à l'action hypoglycémiante de l'insuline.

GOLWELL envisage comme motif de l'insulino-résistance une stimulation de la synthèse gamma-globulinique par le dépôt ferrique des cellules réticulo-endothéliales du foie, les globulines immunitaires auraient une telle origine.

Classiquement le diabète de l'hémochromatose était un diabète pancréatoprive, sa gravité était liée à l'étendue des lésions des cellules bêta. Cette conception ne répond cependant pas à la complexité des faits.

Il faut noter la rareté des complications vasculaires de diabète bronzé, complications si fréquentes au cours du diabète ordinaire. Le syndrome endocrinien occupe une place importante parmi les manifestations pathologiques de l'hémochromatose idiopathique, contrairement aux hémochromatoses exogènes où il est exceptionnel et peu net.

Anatomiquement, on observe les dépôts ferriques plus ou moins importants au niveau de toutes les glandes endocrines, mais la nécrose cellulaire et sclérose sont assez rares, à l'exception de sclérose importante qui s'observe au niveau des testicules. Ce contexte anatomique contraste avec l'insuffisance fonctionnelle pluriglandulaire si fréquemment rencontrée au cours de l'hémochromatose idiopathique, on pense que le syndrome endocrinien est d'origine hypophysaire, en effet les explorations de la fonction hypophysaire montrent un déficit fonctionnel de cette glande.

Le dosage de stimulines (F.S.H. le plus souvent) montre une baisse de la sécrétion de cette hormone, la réponse des récepteurs aux stimulines (A.C.T.H. thyréostimuline) est le plus souvent normale, le test à la métopirone a donné une réponse hypophysaire faible dans la grande majorité des cas.

L'atteinte cardiaque au cours de l'hémochromatose aurait été signalée dès la fin du siècle dernier. Sur le plan pathogénique une opposition entre l'école parisienne, qui optait pour l'insuffisance cardiaque fonctionnelle "la myocardite", et l'école lyonnaise qui insistait sur l'aspect anatomo-pathologique, pour la "myocardite pigmentaire".

L'atteinte cardiaque se manifeste souvent sous forme d'insuffisance cardiaque plus rarement les troubles du rythme et parfois les troubles de la conduction ou l'ischémie myocardique. Un aspect particulier est l'adiastolie, c'est un ensemble clinique comparable à celui des péricardites constructives à évolution très rapide.

VII

Pendant longtemps le traitement des hémochromatoses était simplement un traitement symptomatique ; depuis 1950 on a essayé d'éliminer autant que possible la surcharge ferrique en utilisant des soustractions sanguines répétées et des médicaments chélateurs tout en corrigeant les dysfonctionnements endocriniens et l'insuffisance cardiaque par le traitement symptomatique.

Schématiquement on peut résumer les moyens thérapeutiques de la façon suivante :

- Traitement éliminateur du fer : les saignées et les chélateurs,

- Traitement visant à réduire l'apport alimentaire et l'absorption intestinale de fer d'effet très discutable.

- Traitements symptomatiques.

Les saignées dont 2 litres contiennent environ 1 g. de fer constituent un moyen thérapeutique assez efficace, il semble qu'on peut adopter le principe d'une saignée de 250 à 300 cc. tous les 10 à 15 jours pendant une période de 10 à 12 mois et davantage.

Cette méthode est cependant contre-indiquée dans les atteintes hépatiques sévères. Pour les atteintes myocardiques, certains conseillent l'abstention des saignées et d'autres ont obtenu des résultats assez satisfaisants.

L'effet de ce traitement est assez spectaculaire sur l'état général et la pigmentation, mais en ce qui concerne le diabète et le syndrome endocrinien l'effet est beaucoup moins net.

L'utilisation des chélateurs modernes (Ca E.D.T.A.) (Ca D.T.P.A.) Pénicillamine et surtout Desferrioxamine B (D.F.) a laissé beaucoup d'espoir dans le traitement des hémochromatoses, surtout en cas d'atteinte hépatique sévère ou d'atteinte myocardique où les saignées ne sont pas tellement préconisées.

L'action quasi spécifique de la D.F. pour la chélation du fer présente un intérêt particulier, à noter que l'action des autres chélateurs est beaucoup moins nette à l'exception de D.T.P.A. dont l'affinité pour le fer est assez comparable à celle de D.F. mais l'inconvénient de ces chélateurs est leur action non spécifique qui aboutira à la longue à une déperdition plus ou moins importante

des oligo-éléments et à des troubles de métabolisme de calcium, alors qu'on n'a pas signalé des effets secondaires importants provoqués par l'action de D.F.

L'association de la D.F. avec les saignées n'est pas tellement conseillée puisqu'il semble que les saignées diminuent l'effet des chélateurs, plus encore semble-t-il celui de la D.F. que celui du D.T.P.A.

L'association du D.T.P.A. et la D.F. est par contre utile chaque fois qu'il y a une sensibilité à l'action de D.T.P.A. supérieure à celle de la D.F.

Dans l'ensemble si l'action des chélateurs n'arrive pas dès la première année du traitement à éliminer de l'organisme plus de 15 mg. de fer par jour, il est préférable de recourir à pratiquer des saignées en les relayant ultérieurement par des chélateurs.

En ce qui concerne l'évolution des hémochromatoses traitées par les chélateurs, les résultats obtenus jusqu'à présent montrent une amélioration importante de l'état général et de la pigmentation cutanée, par contre, la régression des symptômes hépatiques et l'amélioration du diabète où le syndrome endocrinien sont beaucoup moins nets.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur DOMART

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ALBAHARY C., RENAULT J., LABARBE P. et GIRAUD J. -

Le traitement des sidéroses par la desferrioxamine B. Comparaison avec l'action de deux autres chélateurs
(Press. Med. 1962).

ALBAHARY C. -

La disferrioxamine et le sel calcique trisodique de l'acide diéthyl triamine penta-acétate (Ca D.T.P.A.) dans les sidéroses.
(Press. Med. 1965).

ALBEAUX-FERNET M., CHABOT J. et ROMANI J.D. -

L'atteinte des glandes endocrines dans l'hémochromatose (pancréas excepté) étude de 6 cas
(Sem. Hôp. Paris 1961).

AZERAD E., LUBETZKI J. et ROSSELIN G. -

Les aspects endocriniens de l'hémochromatose idiopathique
(Le Diabète 1963).

BOTHWELL T.H., COHEN I., ABRAHANS O.L. et PEROLD S.M. -

A familial study in idiopathique hemochromatosis.
Amer. J. Med. 1959.

CACHIN M. et GODEAU P. -

Les hémochromatoses.
(Coeur et Méd. int. 1962).

CAZAL P. et PAGES A. -

Etude anatomo-pathologique des sidéroses diffuses
XXXIV Cong. franç. Lyon 1963.

DEBRE R., DREYFUS J.E., FEREZAL J., LABI D., LAMY M., MARROTEAUX SCHAPIRU F. et SCHAPIRU G. -

(Ann. Human Genetics 1958).

FINCH S. et FINCH C.A. -

Idiopathique hemochromatosis, an inon strage disease.
(Medecine 1955).

GENNES L. de, MATHIEU, de FOSSEY B. -

Le syndrome endocrinien de la cirrhose bronzée.
(Rev. Int. Hepatol. 1959).

HARRISON P. et HAFMANN T. -

(Journal Mal. Biol. 1962).
L'hémochromatose idiopathique familiale
(Revue, praticien 1958).

JACOB F. et MONDO J. -

(J. Mal. Biol. 1961).

JOHNSON G.B. et FREY N. W.G. -

(J. Amer. Med. Assoc. 1962).

JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE M., LAMOTTE, BARRILLON S., GRIVEAUX M. DENIL R. -

A propos des hémochromatoses.
(Rev. Med. France 1960).

LENOIR P., ALLANIC H. -

Epreuve d'hypersidérurie provoquée à la disferrioxamine B dans les hémochromatoses.
(Sem. Hôp. Paris 1965).

MIROUZE J. -

Le devenir des hémochromatoses traitées par saignées répétées
(Med. Manel. Sem. Hôp. Paris 1964).

PERRIN A. -

Les complications cardiaques de l'hémochromatose.
(Med. Monde. Sem. Hôp. Paris 1964).

PITEHER C.S., WILLIAMS R. et NEWMAN F. -

Essai de nouveaux agents chélateurs dans le traitement de l'hémochromatose.
(IXème Congrès de la Soc. International d'hématologie, Mexico 1962).

PICHOT M.M.J., DORCHI J., PERROT L., AVACHON. -

Utilisation de la desferrioxamine B injectable dans la surcharge ferrique des hémochromatoses
(Rev. Lyonnaise de Med. 1965).

SCHAPIRA G., DREYFUS J.G. -

Metabolisme du fer dans l'hémochromatose.
Rapport XXXIV Cong. franç. Lyon 1963.

SHAPIRA G., DREYFUS J.C., SCHWARZMANN. -

(Rev. franç. Chir. Biol. 1962)

VACHON A. et PALIARD P. -

Evolution de la cirrhose pigmentaire traitée par saignées.
(Rev. Int. Hépat. 1962).

oOo

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535:18—93
535:18—62